

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Chefarzt: Medizinaldirektor Prof. Dr. med. H. Blaha

**ÄNDERUNG DER REAKTION
AUF STANDARDISIERTES TUBERKULIN
IM LAUFE DER BEHANDLUNG
EINER TUBERKULOSE**

Inaugural — Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Werner Göpfert
aus Würzburg

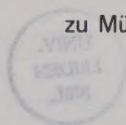
1976

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Chefarzt: Medizinaldirektor Prof. Dr. med. H. Blaha

**ÄNDERUNG DER REAKTION
AUF STANDARDISIERTES TUBERKULIN
IM LAUFE DER BEHANDLUNG
EINER TUBERKULOSE**

Inaugural — Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München



vorgelegt von

Werner Göpfert
aus Würzburg

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Blaha
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 10. 1976



Industrie- und Gewerbe- und Handels- und Verkehrswissenschaften

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	4
Standardisierung der Tuberkulinprüfungen	
B. Material, Technik und Bewertung der Tuberkulinreaktion	6
1.) Tuberkulin	6
2.) Tuberkulindosis	7
3.) Technische Fehler	8
3.a) Mangelhafte Injektionstechnik	9
b) Beobachtungsfehler	11
4.) Ablesetermin und Dynamik der Tuberkulin-Hautreaktion	12
5.) Wiederholungstestungen	13
6.) Umstände, welche die Tuberkulin- reaktion beeinflussen	17
6.a) Tuberkulinempfindlichkeit und Alter	18
b) Tuberkulinempfindlichkeit und Geschlecht	19
c) Tuberkulinempfindlichkeit und Kortison	19
7.) Tuberkulinreaktion und Aktivität der Tuberkulose	20
8.) Tuberkulinreaktion und Chemotherapie	23

C. Praktische Durchführung der Teste	29
1.) Untersuchte Patientengruppe	29
2.) Material und Methode	31
3.) Ablesung	32
4.) Vorversuch	32
D. Testergebnisse	34
E. Diskussion der Ergebnisse	45
F. Zusammenfassung	55
G. Literaturverzeichnis	56

A. Einleitung:

Standardisierung der Tuberkulinprüfungen

Eine Vielzahl von Tuberkulintestmethoden sind entwickelt worden. Je nach der Art der Applikation unterscheidet man perkutane, kutane und intrakutane Tuberkulinproben. Die gebräuchlichste und anerkannt zuverlässigste Methode ist die nach M e n d e l und M a n t o u x . Generationen von Tuberkulinforschern haben die anfänglich etwas großzügig gehandhabte Testung zu präzisieren und zu verfeinern versucht (L. B l a h a ⁺).

Die Weltgesundheitsorganisation (W H O ⁺) hat sich intensiv mit der Standardisierung der Tuberkulinreaktion in der Humanmedizin befaßt und im August 1959 einen "WHO-Standardtuberkulintest" empfohlen (N e u m a n n ⁺).

Verwendet wird ein gereinigtes Tuberkulin dänischer Herkunft mit der Bezeichnung RT 23. Eine TE (Tuberkulineinheit) dieses Tuberkulins wird in 0,1 ml eines bestimmten Lösungsmittels gelöst und intrakutan injiziert. Nach 3-4 Tagen wird abgelesen, indem der Durchmesser der tastbaren Indurationen in mm ausgemessen wird. Das Lösungsmittel ist eine isotonische, phosphatgepufferte Lösung vom pH 7,38 mit Zusatz von 0,05 % Tween 80, das die Absorption des Tuberkulins an Glas verhindern soll. Für die Reaktion werden die oberen Hautschichten benutzt, bei tiefer Injektion wird das Ablesen schwieriger. Die dorsale Seite des Unterarms wird meist vorgezogen, da hier wegen der größeren Hautdicke eine exaktere intrakutane Applikation möglich ist (K a t e r b a u ⁺), doch besteht kein Unterschied zur volaren.

Die erforderliche Ausrüstung besteht aus einer graduier-ten Spritze mit 1/100 ml Skala, auf Dichte geprüft, dazu Platinkanülen, 10 mm lang, Plastiklineal mit mm-Einteil-

lung zum Ausmessen. Die Menge von 0,1 ml wird an der Spritze abgelesen und nicht aus der Quaddelgröße. Die Auswertung erfolgt durch Ausmessen der Induration mit Plastiklineal und die Notifikation durch Angabe des größten gemessenen Durchmessers der Induration.

Für epidemiologische Zwecke, d.h. die Beurteilung des Durchseuchungsgrades, soll zunächst keine Grenze zwischen "positiv" und "negativ" eingeführt werden. Alle gemessenen Reaktionen sind in ein Koordinatensystem einzutragen, wobei die Abszisse für die Stärke der Reaktion, die Ordinate für die Zahl der jeweils so reagierenden Fälle bestimmt ist. Ein solches "Mantouxgramm" findet sich bei H ö f e r ⁺.

Nur ein so standardisierter Tuberkulintest bietet dem Untersucher die Möglichkeit eines Vergleichs und den Ausgangspunkt für eine quantitative Auswertung. Vorarbeit in dieser Hinsicht haben unter anderem auch die Dissertationen von A m a r o t i c o ⁺, L. B l a h a ⁺, B r a n d t ⁺ und K a t e r b a u ⁺ über Tuberkulinprüfungen am Zentralkrankenhaus Gauting unter Anleitung von H. B l a h a geleistet und durch ihn geeignete Zusammenfassung gefunden (H. B l a h a ⁺).

Zweck dieser Arbeit ist die Vermutung zu bestätigen, daß durch eine wirksame Tuberkulosebehandlung die Tuberkulin-Reaktion sich ändert. Bei der Vielfalt der Einflüsse ist nicht zu erwarten, daß der Faktor Behandlung entscheidend ist. Es soll jedoch dieser Frage nachgegangen werden. Ihre Durchführung fand diese Arbeit am Tuberkulosekrankenhaus der LVA Oberbayern, dem Zentralkrankenhaus Gauting (Leiter: Prof. Dr.med. H. B l a h a).

Zur selben Zeit wurde eine Nebenarbeit vergeben, die sich mit der Frage Rifampicin und Tuberkulinprüfung beschäftigt. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Erfassung der Literatur, die das Rifampicin betreffen. Bei meiner Arbeit geht es darum, den allgemeinen Hintergrund aufzuzeigen.

B. Material, Technik und Bewertung der Tuberkulinreaktion

Das Zustandekommen einer Tuberkulinreaktion setzt voraus, daß sich ein Organismus mit Mykobakterien irgendwelcher Art auseinandergesetzt hat. Es gibt keine positive Tuberkulinreaktion ohne vorhergegangenen mykobakteriellen Infekt (F r e e r k s e n 63⁺). Die erstmalige Auslösbarkeit der Reaktion zeigt den ersten Kontakt mit Mykobakterien an. Praktisch bekommt niemand eine Tuberkulose ohne tuberkulinpositiv zu werden.

Unterschiede im Ausmaß der Reaktion geben für den Einzelfall keine zuverlässigen Hinweise, ob die Sensibilisierung durch Vaccination, frische oder schon länger zurückliegende Infektion, aktive oder inaktive Tuberkulose zustande gekommen ist und ob überhaupt eine Erkrankung im klinischen Sinne vorliegt. Die meisten tuberkulös Infizierten werden ohne klinische Erkrankung mit ihrem Infekt fertig. Bei nur wenigen entwickelt sich der Infekt weiter zu klinisch- röntgenologisch, bakteriologisch nachweisbaren Erkrankung. Man kann diese aus der Gruppe der überhaupt Positiven nicht durch Unterschiede in der Tuberkulinreaktion herausfinden (F r e e r k s e n 63⁺).

Wenn man der Tuberkulinreaktion eine größere Bedeutung als die eben aufgezeigte beimessen will, so müssen einige Punkte zu Material, Technik und Bewertung der Tuberkulinreaktion kritisch betrachtet werden.

1.) Tuberkulin

Seit der ersten Darstellung des Alttuberkulins durch Robert K o c h (1890) sind bislang über 100 modifizierte Tuberkuline hergestellt worden (J a n s s e n 63⁺). Heute werden allgemein die gereinigten Tuberkulinpräparate (PPD) verwendet (J a n s s e n ⁺, F r e e r k s e n und O r l o w s k i ⁺). Während die nach intrakutaner Injektion von Alttuberkulin

beobachteten Hautreaktionen auch unspezifischer Natur sein können, werden durch das gereinigte Tuberkulin nur "spezifische" Reaktionen hervorgerufen (H. B l a h a ⁺, L. B l a h a ⁺, C a t e l ⁺). Das in der Bundesrepublik vorzugsweise verwendete GT Höchst (F r e e r k s e n und O r l o w s k i ⁺) ist ebenso wie das von der W H O empfohlene RT 23 ein PPD (Purificatum Proteini Derivatum Tuberkulin).

Vergleichsuntersuchungen dieser beiden Tuberkuline (F r e e r k s e n und O r l o w s k i ⁺, K a t e r b a u ⁺) ergaben, daß die beiden Tuberkuline vom gleichen Wert und auch gleichsinnig standardisiert sind. Es würde kein Vorteil bringen, an Stelle des GT-Höchst das RT 23 zu verwenden. Das dem RT 23 beigegebene Lösungsmittel ist dagegen weniger geeignet, da es in die Reaktion einen steigernden, unspezifischen Faktor mit hineinbringt. (F r e e r k s e n und O r l o w s k i ⁺). K a t e r b a u ⁺ konnte ebenso wie N e u m a n n ⁺ zeigen, daß die Reaktionen bei GT Höchst insgesamt weniger stark sind, dabei einen deutlicheren Gipfel und ein deutlicheres Tal haben - Diffusionseffekt d. Tween 80 (H. B l a h a ⁺).

2.), Tuberkulindosis

Jede Tuberkulinprüfung stellt ein vorsichtiges Abwägen zwischen zwei einander widersprechenden Prinzipien dar. Einmal verlangen wir Spezifität: wir wollen, daß uns wirklich nur die Infektion mit Tuberkulosebakterien durch eine positive Reaktion angezeigt wird. Wir verlangen aber auch Empfindlichkeit, damit wir keine Infektion übersehen bzw. keine falsch negativen Resultate erhalten (H. B l a h a ⁺).

Die W H O empfiehlt das dänische RT 23 in einer Stärke von 2 TE. Im Zentralkrankenhaus Gauting wird aber 10 TE GT-Höchst verwendet, nachdem K a t e r b a u ⁺ nachgewiesen hat, daß beide Tuberkuline in den angegebenen Einheiten durchaus vergleichbar sind, das GT Höchst (10 TE) aber ein Maximum bei 9-10 mm aufweist,

während beim RT 23 (2 TE) das Maximum bei 17 - 18 mm liegt. Bei einem Test mit GT Höchst treten also weniger starke Reaktionen auf, so daß die durch den Test verursachten Beschwerden seltener sind (B r a n d t⁺).

Hierzulande gilt, daß zum sicheren Ausschluß einer Tuberkulose in der klinischen Diagnostik die negative Tuberkulinprobe mit 100 TE verlangt wird (S p i e ß 59/60⁺). Diejenigen Patienten, die auf den ersten Tuberkulintest (10 TE) mit nur 5 mm oder geringer reagierten, gelten als negativ und werden daher mit 100 TE nachgetestet. Darüber hinaus zu gehen hat wenig Sinn, da dann die unspezifischen Reaktionen signifikant zunehmen (H. B l a h a⁺). Jedermann spricht auf Tuberkulin an, wenn man nur genug davon injiziert (E.G. J a n s e n⁺).

In der Dosierung des Tuberkulins z.B. für Vergleichsuntersuchungen oder Schwellenwertbestimmungen sind mehrere Fehlerquellen zu bedenken. Abgesehen von Herstellung und Standardisierung kann die Tuberkulinkonstanz durch Belichtung, Temperatur, Lösungsflüssigkeit, Aufbewahrungsort- und Dauer sehr gestört werden. Sogar Schwankungen zwischen Flaschen gleicher Herstellung sind beschrieben worden, das trifft aber nur für Tuberkulinverdünnungen zu, wogegen Tuberkulin-Trockensubstanz praktisch unbegrenzt haltbar ist (S p i e ß 59/60⁺).

3.) Technische Fehler

In der Individualdiagnostik, also für klinisch-wissenschaftliche Zwecke, und auch in der quantitativ-epidemiologischen Forschung hat sich der Mendel-Mantoux'sche Intrakutantest als unersetzlich erwiesen (E n g e l⁺), da er prinzipiell eine präzise und abgestufte Dosierung erlaubt. Methodisch leidet er allerdings wie alle Hauttests (B a d g e r 63⁺) unter etlichen Variablen von mangelhafter Injektionstechnik bis zur Ungenauigkeit bei der Ablesung.

Vor allem der subjektive Faktor, der zu Schwankungen führt, ist beträchtlich. Man kann nur empfehlen, die Ausführung und Bewertung von Tuberkulintesten wenigen und gut aufeinander abgestimmten Untersuchern zu überlassen (L o u d o n ⁺).

3.a) Mangelhafte Injektionstechnik

Für intrakutane Hauttests können Mengenunterschiede bei der Injektion sowohl in der Praxis als auch für die wissenschaftliche Auswertung von Bedeutung sein. Fehler und Unterschiede können durch das Injektionsgerät (Spritze, Kanüle) wie auch durch die Injektionstechnik entstehen (S p i e ß 57⁺).

Da intrakutane Injektionen einen erheblichen Stempeldruck verlangen, den G u l d ⁺ mit 5-6 kg/cm² Spritzeninnendruck annahm, muß der Kolben lückenlos in den Spritzenmantel passen, um den Rückstoß der Injektionsflüssigkeit zu verhindern. Gesteht man bei der üblichen Injektionsdosis von 0,1 ccm mit der Tuberkulinspritze einen Injektionsfehler von 3-4 % zu, so müßte jede vierte Spritze als unzulänglich ausgemustert werden (G u l d und R u d ⁺).

Vor der Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen, in denen intrakutane Injektionen und Reaktionen ausgewertet werden sollen, müßte demnach die Qualität der Spritze geprüft werden.

Die Stärke der Kanüle bedingt bei Nr. 20, die zur intrakutanen Injektion üblich ist, die geringsten Unterschiede (S p i e ß 57⁺).

Die intrakutane Injektion erfordert das Einspritzen in die obersten Hautschichten, da sonst der Teststoff zu schnell abtransportiert wird, eine unterschiedliche Quaddelgröße und somit ein ungleiches Depot entsteht und weil eine subkutan gelegene Infiltration schwieriger zu beurteilen ist.

Die unterschiedliche Hautbeschaffenheit (Hautturgor) insbesondere im Hinblick auf das Alter der Patienten würde eine Einteilung in verschiedene Hautgruppen erfordern (H ö f e r⁺). G r i e p und B l e i k e r⁺ stellten auch fest, daß in der Haut der alten Leute viel mehr weiche Indurationen festgestellt wurden, die schwerer palpierbar und somit kleiner abgelesen werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß günstigenfalls bei intrakutanen Reiheninjektionen trotz Bemühung um eine genaue Injektionstechnik günstigenfalls mit einer Abweichung des Einzelwertes bis zu 18 % vom Mittelwert zu rechnen ist (S p i e ß 57⁺).

R h o a d e s⁺ testete 38 Tuberkulöse subkutan statt intrakutan. In 35 Fällen war die Reaktion auf die subkutane Injektion gleich groß oder größer. Demnach ist eine versehentliche subkutane Injektion als Ursache eines falsch negativen Resultats auszuschließen. In einer weiteren Untersuchung erhielten 23 Probanden 0,00005 mg statt 0,0001 mg PPD intrakutan. Nur in einem Fall war die Reaktion auf die schwächere Dosis ≤ 5 mm $\emptyset$, sonst war der Unterschied nur recht gering. Daraus folgt, daß Injektionen einer zu geringen Teststoffmenge infolge Leakage der Spritze ebenfalls keine Rolle als Ursache falsch negativer Resultate spielen.

G r i e p und B l e i k e r⁺ stellten fest, daß eine Erhöhung des injizierten Tuberkulinquantums das durchschnittliche Ausmaß der Indurationen vergrößert. Das Mantouxgramm verschiebt sich dann in seiner Gesamtheit etwas nach rechts. Bei Personen mit schwachen Reaktionen ist die Reduzierung der Tuberkulinmenge ohne wesentlichen Einfluß, während bei den ausgeprägten Reaktionen die halbe Dosis einen deutlichen Abfall der Reaktionsstärke mit sich bringt (G u l d 53⁺).

Der häufigste Fehler wird jedoch offensichtlich beim Ablesen der Reaktion gemacht.

3.b) Beobachtungsfehler

Die Ansicht, jede palpable Induration nach Tuberkulintestung demnach eine Papel von 1-2 mm $\emptyset$, bereits als positiv zu werten (E n g e l ⁺, W e r n e r ⁺), steht der weit verbreiteten Meinung gegenüber, daß frühestens eine Induration von mindestens 6 mm $\emptyset$ als tuberkulin positiv einzuschätzen ist (E n g e l ⁺). Die Größe der Induration, nicht etwa das begleitende Erythem, soll mit einem durchsichtigen Plastiklineal abgelesen werden. Eine Ablesung 72 Stunden nach der Testinjektion erfaßt die Reaktionsmaxima in der Mehrzahl der Fälle. In dem dazwischen liegenden Intervall muß mit unspezifischen Frühreaktionen gerechnet werden (D u b o c z y 65⁺), jedoch sind auch wesentlich später auftretende Reaktionen um den achten Tag beschrieben worden (H e i n 68⁺).

Eine durch subjektive Faktoren bedingte beträchtliche Fehlerbreite bei der Ablesung (H ö f e r ⁺, S p i e ß 63⁺, E n g e l ⁺) ist in Rechnung zu stellen. Selbst beim gleichen Beobachter konnte eine Abweichung zwischen zwei Ablesungen von maximal 3 mm in 85 % und von 4 mm in 94 % festgestellt werden. Nur in 10,6 % stimmten drei Ablesungen von drei verschiedenen Untersuchern überein (C a r r u t h e r ⁺).

In einer anderen Untersuchungsreihe wich die Beurteilung der Indurationsgrößen in 15 % um mehr als die Hälfte von einander ab (H o u k 68⁺).

Von G i n s b u r g ⁺ wurde bei einem Beobachtungsfehler von 1,0 mm ein Versuchsfehler von 1,9 mm festgestellt. Bei Auswertung der Reaktion durch zwei Personen hat sich der Beobachtungsfehler auf 1,5 mm und der Versuchsfehler auf 2,3 mm vergrößert.

Aus dem Mantouxgramm läßt sich ein Beobachtungsfehler ableiten, der auf der Vorliebe für z.B. gerade Zahlen oder durch 5 teilbare Zahlen gründet (G r i e p und B l e i k e r ⁺, S p i e ß ⁺).

Von G r i e p und B l e i k e r ⁺ stammt die Erkenntnis, daß die gemessenen Indurationen besonders bei kleinen Reaktionen starken Schwankungen unterworfen sind, die auch durch den experimentellen Fehler, doch gewiss nicht allein dadurch, hervorgerufen sind.

Nach B e a r m a n ⁺ besteht keine Aussicht, subjektive Unterschiede in der Bewertung vermeiden zu können. Es wird empfohlen sich auf wenige, dafür erfahrene und aufeinander abgestimmte Auswerter zu beschränken (B e a r m a n ⁺, L o u d o n ⁺).

4.) Ablesetermin und Dynamik der Tuberkulin-Hautreaktion

Eine Ablesung 72 Stunden nach der Testinjektion erfaßt die Reaktionsmaxima in der Mehrzahl der Fälle und hat sich daher am meisten eingebürgert (E n g e l ⁺). In dem dazwischen liegenden Intervall muß mit unspezifischen Frühreaktionen gerechnet werden (D u b o c z y 65⁺), jedoch sind auch wesentlich später auftretende Reaktionen um den 8. Tag bei anfangs scheinbar Tuberkulin-negativen beschrieben worden (H e i n 68⁺).

Wenn man den Reaktionsverlauf des Mantouxtestes gemessen an der Indurationsgröße über einen Zeitraum von 1-7 Tagen verfolgt, so ist die optimale Zeitspanne für die Entwicklung der Reaktion 48-72 Stunden. Wenn nötig sollte der Mantouxtest in 24-stündigem Rhythmus abgelesen werden. Dabei kann man drei Haupttypen von Verläufen feststellen, die die Entwicklung der Hautreaktion widerspiegeln: aufsteigende, abfallende und gleichbleibende Verläufe (B e l e n k y ⁺).

Bei der Mehrzahl der Kranken mit einer progressiven Tuberkulose und den Erscheinungen einer Intoxikation vergrößern sich im Zeitraum von 24-48 Stunden nach der Tuberkulingabe die Papeln mit ihrer Umgebung oder sie verändern wenigstens ihren Umfang nicht, während bei regressiven Prozessen (ohne Intoxikation) meist eine Verkleinerung beobachtet wird.

Die allergische Reaktionslage unterliegt also bei der Tuberkulose einer durch deren Ablauf bedingten Gesetzmäßigkeit. Aus dem jeweiligen Reaktionsablauf darf auf die spezifische Reaktionsfähigkeit geschlossen werden (V o l e g o v ⁺).

Auch D o b r e v (69)⁺ hat sich mit der Dynamik der Tuberkulinreaktion beschäftigt. Bei ihm erwiesen sich die Reaktionsausmaße in der 24. und 48. Stunde am größten, schon in der 72. Stunde waren sie zurückgegangen, am 7. Tage meist schon negativ geworden. Ungeachtet der Unterschiede in der Empfindlichkeit bei den einzelnen Formen der Tuberkulose verläuft die Reaktion nach ein und demselben Typus, das Alter des Patienten und die Form der Tuberkulose üben keinen Einfluß auf den Verlauf der örtlichen Tuberkulinreaktion aus. Vergleicht man die Histogramme von jedem Ablesen bei kranken und klinisch gesunden allergischen Kindern, so sieht man, daß bei letzteren das durchschnittliche Ausmaß der Tuberkulinreaktion kleiner ist und sich eine Tendenz zur schnelleren Abnahme erkennen läßt. Hieraus erhellt sich die Bedeutung einer dynamischen Verfolgung der Tuberkulinreaktion (D o b r e v 69⁺).

5.) Wiederholungstestungen

Bei der Bewertung des Testausfalles sind neben der Möglichkeit technischer Fehler und Beobachtungsfehler noch weitere Einflüsse zu berücksichtigen, die falsche Beurteilung zur Folge haben.

Bei Wiederholungen von Tuberkulintestungen in relativ kurzen Intervallen ist eine Reaktionsabschwächung (D i e u ⁺, G e r b e a u x ⁺) ebenso wie eine Verstärkung (N a r a i n ⁺), möglich (E n g e l ⁺, D o b r e v 69⁺).

In mehreren Versuchsreihen (D i e u ⁺), bei Kindern ergab die Wiederholung von Tuberkulinprüfungen - unab-

hängig von Methode und Tuberkulinstärke - im allgemeinen ein Verschwinden der Tuberkulinallergie schon nach kurzer Zeit. In vielen Fällen war bereits die Allergie bei der 2. Prüfung abgeschwächt oder erloschen. Prüfungen erfolgten im Abstand von 15 Tagen. Die Desensibilisierung ist nicht nur lokal, sondern allgemein, ihre Geschwindigkeit ist nicht immer Funktion der Intensität der primären Allergie. Die Dauer der positiven Reaktion verkürzt sich während der Desensibilisierung. Die Unsicherheit der Beurteilung kann vielfach die Folge unbekannter vorhergegangener wiederholter Tuberkulinprüfungen sein (D i e u ⁺).

Die von C o l l a s und Mitarbeitern⁺ durch monatliche Testung einer gesunden tuberkulinpositiven exponierten Personengruppe hervorgerufenen Reaktionen werden erst nach 1 Jahr geringer und blieben nach ihrer 15. Testung negativ (mit 3 TE, immer am gleichen Ort - linker Unterarm). Die monatliche bei Tuberkulosekranken routinemäßig durchgeführte Testung zeigte eine Verminderung der Reaktionsstärke. Wiederholte Testungen im monatlichen Abstand sind jedoch für eine Beeinflussung der Reaktionsstärke nicht entscheidend (C o l l a s ⁺).

Bei Wiederholung der Tuberkulinreaktion in größeren Intervallen kann ein verstärkter Ausfall der späteren Reaktion auftreten, der dann vornehmlich den Bereich zwischen 8-13 mm Ø betrifft, kaum dagegen die Schwachreaktionen und gar nicht Reaktionen von 16 mm Durchmesser und mehr (E n g e l ⁺, N a r a i n 66⁺).

Am wahrscheinlichsten ist die Deutung der Reaktionszunahme als anamnestiche Reaktion (N a r a i n 66⁺). Wenn ein positiver Tuberkulintest an anderer Körperstelle wiederholt wird, so fällt die Reaktion stärker aus, insbesondere nach schwacher Erstreaktion (N a r a i n 68⁺). Aus diesem Allergieanstieg darf keineswegs auf eine zwischenzeitlich erfolgte Infektion geschlossen werden. Eine Ausnahme machen nur die Fälle,

bei denen die Zweitreaktion einen Durchmesser von wenigstens 16 mm aufweist. Hier ist eine virulente Infektion vorhanden (N a r a i n 68⁺).

D u b o c z y 64⁺ konnte zeigen, daß eine Wiederholung der Tuberkulinreaktion nach einmonatigem Abstand an gleicher Stelle zu einem rascheren Aufschießen der Reaktion, aber auch zu einem früheren Verschwinden führte (E n g e l ⁺).

Bei 100 Patienten wurde insgesamt 3 x in einem Monat Abstand die Intrakutanprobe wiederholt. Während sich bei der 1. Probe nach 12 Stunden eine meßbare Reaktion feststellen ließ, der Maximalwert nach 48 Stunden erreicht wurde und noch nach 7 Tagen ein deutliches Ergebnis abzulesen war, ließ sich bei Wiederholung bereits nach 3 Stunden ein positives Ergebnis erkennen, das wesentlich höhere Maximum war bereits nach 24 Stunden vorhanden und die Reaktion klang schneller ab. Die 1. Reaktion entspricht ganz dem Typ der verzögerten allergischen Reaktion, während sich bei der Wiederholung eine Kombination aus örtlicher Sofortreaktion und allgemeiner verzögerter Reaktion ergibt (D u b o c z y 71⁺).

C h a r p i n ⁺ berichtet von ähnlichen Erfahrungen und spricht von einer halb verzögerten Reaktion.

Bei Wiederholungstestungen kann deshalb ein einmaliges Ablesen nach 48 oder 72 Stunden zu falschen negativen Ergebnissen führen. Die Bedeutung des Boostereffektes bei der Hautreaktion vom verzögerten Typ zeigt sich insbesondere bei langem Intervall zwischen Infektion und Test, wo die Reagibilität auf kleine Tuberkulindosen abnehmen kann. Erst auf wiederholte Testung kommt es hier zu einer Reaktion.

Bei Wiederholung einer negativen Tuberkulinprobe mit gleicher Konzentration wird nicht selten ein positives Ergebnis erzielt, besonders wenn sie an der gleichen Stelle angelegt wird. Das war schon von P i r q u e t bekannt (S p i e ß 59/60⁺). Die Steigerung der Tuber-

kulinreaktion ist häufig nur am 1. und 2. Tag feststellbar, nicht mehr am empfohlenen Ablesetermin nach 3 Tagen. E d w a r d s und M a g n u s sahen bei wiederholter Injektion von Tuberkulin an derselben Stelle vermehrt blasige Reaktionen.

Tuberkulininjektionen gleicher Menge an verschiedenen Hautstellen in 7-tägigem Abstand verhalten sich etwa gleich. Dagegen zeigt sich beim tuberkuloseinfiziertem Tier eine deutlich stärkere Retention, wenn markiertes Tuberkulin an derselben Stelle injiziert wurde, nicht jedoch beim tuberkulin negativen Meerschweinchen.

S p i e ß erklärt das stärkere Depot als Folge der schneller eintretenden allergischen Entzündung. Die nachfolgende örtliche Tuberkulinkonzentration steigert überdies den Reaktionsablauf. Durch eine vorangegangene Tuberkulinprobe wird also neben der allgemeinen auch die lokale Gewebsempfindlichkeit für Tuberkulin gesteigert (S p i e ß 59/60⁺).

Der Einfluß wiederholter Testungen ist umso schwächer, je kleiner die Tuberkulindosis und je größer das Intervall (N e u m a n n ⁺, N a r a i n ⁺). In diesem Zusammenhang muß auf die grundsätzliche Neigung der Tuberkulinreaktion zur Instabilität hingewiesen werden.

K u n o f s k y und K a t z (58)⁺ stellten fest, daß die Tuberkulinreaktion höchst unstabil ist und oft verschwindet.

Das Schwanken der Tuberkulinempfindlichkeit scheint die Regel und nicht die Ausnahme zu sein (K u n o f s k y 72⁺). Es überwiegt die Zunahme bei schwachen Reaktionen und die Abnahme bei starken Reaktionen. G r i e p und B l e i k e r (63)⁺ stellten fest, daß die gemessenen Indurationen besonders bei kleinen Reaktionen stark wechseln.

Die Mitteilungen sind in dem Sinne zu verstehen, daß bei wiederholten Testungen unterschiedliche Resultate gewon-

nen werden. Dies läßt die quantitative Auswertung mit einer gewissen Zurückhaltung beurteilen, aber die starken Reaktionen, die wohl entscheidend sind, erweisen sich noch am ehesten als konstant (N e u m a n n ⁺).

6.) Umstände, welche die Tuberkulinreaktion beeinflussen

Die Tuberkulinreaktion kann durch exogene oder endogene Faktoren beeinflußt werden und zwar im Sinne einer Abnahme bzw. Zunahme der Reaktion. S z y m a n s k a - J a g i e l l o ⁺ beschreibt Umstände, die die Tuberkulinreaktion im Sinne einer Abnahme beeinflussen:

1) Primäre Anergie 4-6 Wochen nach der Infektion

2) Sekundäre Anergie

- a), Negative Anergie bei schwerer und massiver Infektion mit Tuberkelbakterien wie bei miliaren Formen - Miliar-Tuberkulose, Meningitis tuberculosa, Sepsis landouzy (H. B l a h a ⁺).
- b) Positive Anergie, sehr selten bei Personen, die durch ständigen Kontakt mit Tuberkulose-Patienten auf häufige Superinfektionen mit geringen Mengen von Tuberkelbakterien eingestellt sind.
- c) Vorübergehende Anergie nach Infektionskrankheiten besonders Masern, Hepatitis, Keuchhusten, Varizellen, Rubeolen, Poliomyelitis, außerdem bei akuter Glomerulonephritis, rheumatischem Fieber, Leukämie, Lymphogranulomatose, fortgeschrittenen Tumoren. (H. B l a h a ⁺, E n g e l ⁺).
- d) Bei Sarkoidose
- e) Nach Behandlung mit Kortikosteroiden, Vitamin C und D sollen auch antiallergisch wirken.
- f) Physiologische Anergie und Hypoergie in der Schwangerschaft, nach der Menopause und im Alter.

- g) Anergie und Hypoergie auf unspezifischer Basis, individuelle, familiäre und rassebedingte.
- h) Anergie nach dem Verschwinden der Allergie nach BCG-Impfung und nach kompletter biologischer Ausheilung der Tuberkulose.

Eine kutane Tuberkulinhyperergie ist nach F o r - e s t i e r und Mitarbeiter⁺ auf die unspezifisch bakteriell und parasitär bedingten, sowie auf die nicht bakteriellen allergisierenden Proteine, ferner auf entsprechende Einwirkung von Hormonen und Vitaminen und auf konstitutionell verursachte Myperergie zurückzuführen. S p i e ß⁺ diskutiert ebenfalls Einflüsse auf die Tuberkulinreaktion durch Hormongaben, Chemotherapie oder über das Nervensystem (C a t e l und S c h m i d t⁺).

6.a) Tuberkulinempfindlichkeit und Alter

Für eine Abnahme der Tuberkulinreaktion im Alter spricht sich J e n s e n⁺ aus, jedoch soll eine statistisch gesicherte Minderung der Tuberkulinempfindlichkeit erst bei den über 65-jährigen einsetzen. Eine ähnliche Ansicht vertreten C o u r y und W i r i o t⁺. Bei Nicht-Tuberkulösen nimmt die Tuberkulinempfindlichkeit jenseits des 60. Lebensjahres deutlich ab, im Gegensatz zu Tuberkulösen, bei denen sich eine geringe Abschwächung erst vom 70. Lebensjahr an zeigt.

Die geringere Reaktionsfähigkeit der Haut im Alter gegenüber Tuberkulin (E n g e l⁺), vor allem infolge zunehmender Dicke und verminderter Resorptionsfähigkeit, macht sich bei den Perkutanproben geltend. Wenn die Quote der Tuberkulinreaktoren auch intrakutan bei alten Menschen zurückgeht, werden abnehmende Kontakte zu Tuberkulösen und damit die Möglichkeit

zur Superinfektion dabei als bedeutungsvoll in Betracht zu ziehen sein. Es scheint denkbar, daß von den alten Menschen heutzutage um 25 % wieder tuberkulin-negativ geworden, also biologisch ausgeheilt sein könnten (M ü l l e r 69⁺).

Für eine altersbedingte Herabsetzung der Hautreagibilität stehen dagegen schlüssige Beweise offenbar noch aus (G r i e p und B l e i k e r 64/65⁺). G r i e p und B l e i k e r (63)⁺ erkannten, daß bei älteren Leuten viel mehr relativ weiche Indurationen vorkommen, also Indurationen die schwieriger zu palpieren und abzugrenzen sind (H ö f e r⁺). In der Regel werden diese Reaktionen kleiner abgelesen.

6.b) Tuberkulinempfindlichkeit und Geschlecht

H ö f e r⁺ hat sein Mantouxgramm nach Geschlechtern aufgeteilt. Die Form des Mantouxgramms bei beiden Geschlechtern entspricht dem Gesamtmaterial, die infiziert- nichtinfiziert Grenze dürfte ebenfalls bei 6 mm liegen, jedoch ist das Kurvental bei den Männern stärker ausgeprägt als bei den Frauen. Das dürfte mit der Gesamtdurchseuchung zusammenhängen, da bei höherer Durchseuchung auch eine höhere Anzahl grösserer Indurationen zu erwarten ist. Die Frauengruppe ist im ganzen weniger durchseucht und weist deshalb einen entsprechend niedrigeren Prozentsatz der grossen Indurationen auf. Diese Erfahrung wird von anderen Autoren bestätigt (B r a n d t⁺, D o b r e v 69⁺, M ü l l e r⁺).

6.c) Tuberkulinempfindlichkeit und Kortison

Unter oraler Glukokortikoidbehandlung tuberkulöser Kinder unter 5 Jahren sahen D o b r e v und Mitarbeiter (68)⁺ eine Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit in 84 % der Fälle (E n g e l⁺). Bei 18 % von

diesen kam es zur völligen Anergie. Sporadisch wurde allerdings eine Verstärkung beobachtet, einmal sogar der Umschlag zum Positiven bei einem anfänglich nicht Reagierenden.

Analoges bewirkten Intrakutaninjektionen eines Kortisonderivates (D o b r e v und Mitarb. 67⁺). Der Effekt war am deutlichsten 24 Stunden nach Injektion ausgeprägt.

7.) Tuberkulinreaktion und Aktivität der Tuberkulose

Beim Menschen schließt sich an die Keimaufnahme eine mehr oder weniger ausgedehnte Ausbreitung der Infektion an. Sie endet entweder mit dem Tod an Tuberkulose oder mit Heilung. Der tuberkulöse Infekt d.h. die Auseinandersetzung zwischen Makro- und Mikroorganismus ist immer in Bewegung - entweder im Sinne der Progression oder der Regression. Solange diese besteht, muß wohl auch von "Aktivität" gesprochen werden.

Inaktive Tuberkulose hätte zur Voraussetzung, daß zwar Tuberkelbakterien anwesend sind, diese sich aber mit dem Organismus nicht auseinandersetzen:

- a) weil bei einem oder bei beiden Reaktionspartnern die Reaktionsfähigkeit aufgehoben ist
- b), weil die Mikroorganismen durch reaktionsunfähige Gewebe oder Materialien (z.B. Kalkherde) vom übrigen Makroorganismus getrennt sind.

Die sogenannten Aktivitätszeichen, wie Temperatur, Keimausscheidung, erhöhte Senkung usw. zeigen zwar Aktivität an, aber ihr Fehlen bedeutet nicht ohne weiteres Inaktivität.

In allergologischer Hinsicht haben wir bei der Tuberkulose als Symptom der eingetretenen Allergie die Tuber-

kulinhautreaktion. Zwischen Tuberkulinhautreaktion und Aktivität oder Inaktivität der tuberkulösen Erkrankung hat man alle denkbaren Beziehungen beobachtet: starke und schwache Reaktionen bei Aktivität, sogar Fehlen der Reaktion trotz nachgewiesener Tuberkulose.

Dementsprechend sind auch alle Schlüsse gezogen worden:

Heftigkeit der Tuberkulinreaktion

- a) als Ausdruck einer guten Abwehrlage; je stärker sie auftritt, desto besser ist die Abwehr,
- b) als Ausdruck einer erhöhten Empfindlichkeit; starke Reaktionen werden als ungünstige Zeichen gedeutet und das Abklingen der Reaktion wird begrüßt.

Schwache Reaktionen

- c) als Ausdruck mangelnder Abwehr und schlechter Immunitätslage,
- d) als Hinweis einer kräftigen Abwehr, Keime werden schnell eliminiert (F r e e r k s e n ⁺).

F r e e r k s e n schließt aus diesen z.T. konträren Beobachtungen, daß keine Beziehung zwischen dem Ausfall der Reaktion und dem Aktivitätszustand besteht.

Manche Autoren glauben, daß die Stärke der Tuberkulinreaktion in direkter Abhängigkeit von der Progression oder Regression der Erkrankung stünde und man mit einer Art laufender Kontrolle das wellenförmige Auf und Ab des tuberkulösen Prozesses unmittelbar am Ausfall der Tuberkulinreaktion ablesen könne. Danach würden zur aktiven Tuberkulose heftige Reaktionen gehören, während mit der Regression das allmähliche Absinken der Aktivität und damit eine allmählich schwächer werdende Tuberkulinhautreaktion einhergehen würde.

In letzter Zeit wird mehr und mehr die Wichtigkeit der Verfolgung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit aktiver Tuberkulose betont. Bei Patienten mit destruktiver Lungen-Tuberkulose wurde eine sich ändernde Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin beobachtet. Mit der Involution des spezifischen Krankheitsprozesses wird die Reaktion gegenüber Tuberkulin verringert (A.T. S l o n c h a k⁺).

U n h o l t z⁺ gibt für die Aktivitätsdiagnose der Tuberkulose eine Sicherheit von 70-80 % an.

Unter den aktiven Tuberkulosen gab es jedoch einige Fälle, die bei 100 TE noch negativ waren. Es handelte sich ausschließlich um schwerkranke anergische Fälle mit infauster Prognose. 1 % reagierten erst bei 100 TE positiv. Dabei handelte es sich um anergische moribunde Tuberkulosen oder relativ frische Formen, aber ausgedehnte und überwiegend käsig-pneumonische. Insgesamt sollen 1-5 % aktive Tuberkulöser nicht auf Tuberkulin reagieren (B a d g e r und Mitarb. 1963⁺, E n g e l⁺). Die Tatsache, daß bei miliärer und hochexsudativer, präfinaler Tuberkulose die Tuberkulinreaktion negativ ausfallen kann, ist seit langem bekannt und wird auch neuerdings wieder bestätigt (H o w a r d und Mitarb. 1970⁺).

Diese Autoren denken pathogenetisch entweder an einen Desensibilisierungsprozess durch reichlich freiwerdende Leibessubstanzen der Tuberkelbakterien oder an eine erhebliche Beeinträchtigung der für die Tuberkulinreagibilität verantwortlichen Zellen.

Eine vollständige biologische Ausheilung der Tuberkulose mit Negativwerden der Tuberkulinreaktion läßt sich bei uns immer häufiger beobachten (M ü l l e r⁺).

Das früher als normal angesehene Bestehenbleiben der Tuberkulinpositivität das ganze Leben über war den häufigen Superinfektionen zuzuschreiben. Frische Tuberkulosen

des Menschen können heute bei baldiger sachgemäßer Chemotherapie mit voller Tuberkulinnegativität enden.

D o b r e v ⁶⁹⁺ untersuchte 225 Kinder im Alter von 0 bis 6 Jahren mit nachgewiesener Tuberkulose u.a. auch hinsichtlich der Fragestellung: Tuberkulinreaktion und Bedeutung von Form und Schwere der Tuberkulose. Die höchste Tuberkulinempfindlichkeit fand er bei Patienten mit primärem Tbc-Komplex, etwas geringer fiel sie in Fällen einer Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten aus und erheblich schwächer bei hämatogen disseminierten Formen. Bei den Kranken mit primärem Tbc-Komplex fehlen negative Tuberkulinproben auf 1 TE; es gibt deren 12 unter 168 Fällen mit Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten und 8 unter 28 Patienten mit hämatogen disseminierten Formen. Die meisten stürmischen Reaktionen beobachtet man demgemäß bei Kindern mit primärem Tbc-Komplex, viel weniger bei denjenigen mit Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten und nur vereinzelt in der Gruppe mit hämatogen disseminierten Formen.

An hand einer Kontrollgruppe von klinisch gesunden Kindern erkannte D o b r e v ⁺, daß bei Kindern, die an verschiedenen Formen primärer Tuberkulose leiden, eine beträchtlich höhere Tuberkulinempfindlichkeit der Haut besteht im Vergleich zu gesunden allergischen Kindern.

S c h u s t e r ⁺ konnte bei der Pleuritis exsudativa durchweg eine Reizschwelle von 1 TE = 1:10 000 oder höher beobachten.

8.) Tuberkulinreaktion und Chemotherapie

Seit jeher ist der Frage der Allergie und Immunität bei der Tuberkulose besonderes Interesse entgegengebracht worden. Man erkannte, daß diese Faktoren von besonderer Bedeutung für den Verlauf der Tuberkulose sind. Nach der Einführung der Chemotherapie interessierte es, ob und in

welcher Weise diese die Allergie zu beeinflussen vermag. So wurde das Verhalten der Tuberkulinreaktion bei Conteben-, PAS- und Streptomycinbehandlung geprüft (S c h u s t e r ⁺).

Bei der Behandlung mit Conteben stellten die meisten Autoren (A u e , C a t e l , H e i l m e y e r , K o r b , S i m o n , W e s s i n g) eine Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit der Haut z.T. bis zur Anergie (C a t e l K o r b , S i m o n) fest.

Während K o r b und S i m o n das Absinken besonders bei Fällen mit auffallend günstigen Behandlungserfolgen feststellten, sah W e s s i n g keinen Zusammenhang zwischen dem Abfall der Tuberkulinempfindlichkeit und einem günstigen Verlauf der Erkrankung. Er lehnte daher auch die Annahme ab, daß es sich bei der Abschwächung der Tuberkulinreaktion um eine verstärkte und beschleunigte Tuberkulotoxinentgiftung handele, wie es A u e , H e i l m e y e r und K o r b annahmen, oder um die Ausbildung einer positiven Anergie bzw. echten relativen Immunität, wie es C a t e l und A u e auffaßten, oder daß die Abschwächung eine für den Tuberkuloseverlauf günstige Aktivierung des Mesenchyms bedeutet. W e s s i n g sah in der Abnahme lediglich eine unspezifische Beeinflussung der Allergie, die K o r b und H e i l m e y e r neben der Zurückdrängung der antigenen Wirkung des Tuberkulins ebenfalls für das Absinken verantwortlich machten.

Im Gegensatz hierzu konnte A r n o l d ⁺ eine Abnahme der Tuberkulinempfindlichkeit nicht bestätigen. L a u r konnte kein Absinken der Tuberkulinempfindlichkeit feststellen, sondern sah eine gleichhohe Empfindlichkeit vor und nach Contebenbehandlung. S c h a i c h ⁺, S t a d l e r und K e i d e r l i n g berichten über ein Absinken einer hohen Tuberkulinempfindlichkeit sowie über ein Ansteigen einer niedrigen Empfindlichkeit und sprachen von einer Einstellung auf eine mittlere Allergielage.

L o e r b r o k s sah sogar in über der Hälfte der Fälle eine Steigerung der Tuberkulinempfindlichkeit. Auf ein vorübergehendes Ansteigen im Beginn der Contebenbehandlung bei zu hoher Anfangsdosis oder bei Überempfindlichkeiterscheinungen wies K o r b⁺ hin und erklärte dies mit einer Verstärkung der antigenen Eigenschaften der Tuberkelbakterien. Vor allem berichtete T h i e l über ein anfängliches Ansteigen der Tuberkulinempfindlichkeit der Haut, was er bei Patienten beobachten konnte, deren Krankheitsverlauf sich durch entzündliche Schübe auszeichnete. In dieser anfänglichen Steigerung sieht er eine Reaktion auf vermehrtes Freiwerden tuberkulotoxischer Substanzen.

Es gibt noch weitere Untersuchungen bei Behandlung mit anderen Tuberkulostatika, die etwa dasselbe Bild wiederspiegeln, deren Ergebnisse jedoch noch fragwürdiger sind. Es wird daher auf eine weitere Darstellung verzichtet, auch im Hinblick darauf, daß eine Nebenarbeit vergeben wurde, die den Kausalzusammenhang zwischen Tuberkulostatika (insbesondere Rifampicin) und Tuberkulinempfindlichkeit untersuchen soll.

Es zeigt sich, daß die Ergebnisse der Untersuchungen über das Verhalten der Tuberkulinreaktion unter Conteben-Therapie eine erhebliche Diskrepanz aufweisen. Dies dürfte zum Teil seine Ursache darin haben, daß die Untersuchungsmethodik bei den einzelnen Autoren sehr verschieden war. So wurde z.B. von einigen Untersuchern die Tuberkulinreizschwelle bestimmt und damit eine Aussage über die "Tuberkulinempfindlichkeit" der Haut getroffen. Andererseits wurde bei gleichbleibender Tuberkulinverdünnung der qualitative und quantitative Unterschied der Reaktion gemessen und so die "Tuberkulinreaktionsfähigkeit" der Haut geprüft. Zweifellos können die Begriffe Reaktionsfähigkeit und Empfindlichkeit nicht gleichgesetzt werden (K o r b⁺, S c h u s t e r⁺).

K o r b erscheint die Überprüfung der Reaktionsfähigkeit bei dieser Fragestellung als die geeignetere Methode.

S c h u s t e r ⁺ ging so vor, daß zunächst die Reizschwelle bei der stationären Aufnahme des Patienten vor Beginn der Behandlung bestimmt wurde. Dann wurde die Reizschwelle verfolgt, solange der Patient in Behandlung stand und mit INH behandelt wurde. Während der INH-Behandlung wurde nun bei 3/4 aller Fälle eine anfängliche Steigerung der Empfindlichkeit beobachtet.

Die erste Änderung der Reizschwelle konnte bei einer Gesamt-INH-Dosis zwischen 3,2 und 42,4 g durchschnittlich bei 17,1 g gesehen werden. Zeitlich trat die erste Änderung zwischen dem 19. und 78. Behandlungstage ein. In den meisten Fällen war ein Ansteigen der Tuberkulinempfindlichkeit schon nach den ersten 4 Wochen zu sehen im Durchschnitt am 34. Tag. In einem Viertel der Fälle stieg die Tuberkulinempfindlichkeit um 4 und mehr Konzentrationsstufen an. Meistens handelte es sich um ein kontinuierliches Ansteigen.

Dem Ansteigen der Tuberkulinempfindlichkeit ging eine klinische und röntgenologische Besserung parallel, so daß der Anstieg als günstiges Zeichen angesehen werden mußte. Ein Abfall ging dagegen mit einer Verschlechterung einher.

Auch A r o l d ⁺ weist an Hand von vielen Hunderten von Untersuchungen darauf hin, daß eine Zunahme der Tuberkulinempfindlichkeit als ein Zeichen günstiger Krankheitsentwicklung aufgefaßt werden müsse, da in der Regel eine Besserung des Prozesses mit einer Erhöhung der Tuberkulinempfindlichkeit parallel geht, eine Verschlechterung mit einer Abschwächung.

Bei längerer Verfolgung der Reizschwelle konnte jedoch beobachtet werden, daß nach Erreichen eines Höhepunktes die Empfindlichkeit bei weiterer klinischer und röntgeno-

logischer Besserung langsam wieder nachläßt. Dieses Absinken der Tuberkulinempfindlichkeit in den späteren Behandlungsmonaten muß als Absinken bei Stabilisierung des Prozesses und Neigung zur Inaktivität aufgefaßt werden.

Als Ursache des anfänglichen Ansteigens der Tuberkulinempfindlichkeit wird vermutet, daß unter INH-Behandlung in erhöhtem Maße Tuberkelbakterien abgebaut und vermehrt Tuberkulotoxine frei werden, wodurch eine Erhöhung der Allergielage, d.h. ein Ansteigen der Tuberkulinempfindlichkeit hervorgerufen wird.

Bei kombiniert chemotherapeutischer Behandlung konnte festgestellt werden, daß die Reaktionsweise immer die gleiche war und der bei reiner INH-Behandlung entsprach. Die Tuberkulostatika scheinen somit keinen direkten Einfluß auf die Allergielage auszuüben und keine für das jeweilige Medikament typische Veränderung der Tuberkulinreizschwelle hervorzurufen. Es hat den Anschein, als ob sie den natürlichen Ablauf des Verhaltens der Tuberkulinreaktion zeitlich stark verkürzen.

Ebenfalls eine vorübergehende Steigerung der Tuberkulinempfindlichkeit innerhalb der ersten 10 Behandlungswochen konnte J a n s e n 63⁺ feststellen.

Zu Beginn der INH-Behandlung hat J a n s e n ⁺ wiederholt eine transitorische Zunahme der Tuberkulinreaktion nachweisen können. Nach Abschluß der INH-Behandlung stellte er eine Verminderung der Tuberkulinempfindlichkeit als Hinweis auf die zunehmende Inaktivität des Prozesses fest.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß nach einer frühzeitigen und ausreichenden tuberkulostatischen Behandlung die Infektion vollständig ausheilen kann und auch die Tuberkulinreaktion wieder negativ wird.

R u i t e r und B l e i k e r⁺ haben über eine auffällige Abschwächung der Tuberkulinempfindlichkeit bei Kin-

dern mit INH-Behandlung berichtet. Es hat sich in diesen Fällen wohl um ganz frische Infektionen gehandelt, wobei annähernd der Augenblick des Umschlags von negativer zu positiver Tuberkulinreaktion erfaßt wurde. In der Regel setzt aber die Chemotherapie nicht sofort zu diesem Zeitpunkt ein, sondern erst bei manifesten Erscheinungen.

Ähnliche Beobachtungen stammen von H o u k⁺: von 45 erst in den letzten 3 Monaten positiv Gewordenen wurden alle tuberkulinnegativ.

C. Praktische Durchführung der Teste

1.) Untersuchte Patientengruppe

Der Tuberkulintest wird im Zentralkrankenhaus Gauting bei jedem neu aufgenommenen Patienten routinemäßig durchgeführt. In den ersten Tagen der stationären Aufnahme werden die Patienten vom Stationsarzt nach der Methode von M e n d e l und M a n t o u x an der Dorsalseite des Unterarms intrakutan mit 10 TE "GT Höchst" getestet.

In der Zeit vom 8.8.75 - 29.9.75 habe ich jede einzelne der routinemäßigen Testungen persönlich durchgeführt und auch abgelesen. Da es nicht möglich war, jeden Patienten sofort bei Aufnahme zu testen, wurden die jeweils in einer Woche aufgenommenen Patienten zusammen an einem Tag getestet.

Nach 4 bzw. 8 Wochen erfolgte die erneute Testung der jeweiligen Patienten, soweit sie in stationärer Behandlung verblieben und mit den weiteren Testungen einverstanden waren. Bei Aufnahme wurden 198 Patienten getestet, nach 8 Wochen verblieben noch 114 Patienten. Für das Ausscheiden aus der Testreihe waren verschiedene Gründe verantwortlich:

- a) Nichtverifizierung der Tuberkulose
- b) Entlassung bzw. Verlegung
- c) Sterbefall
- d) Verweigerung der weiteren Testungen.

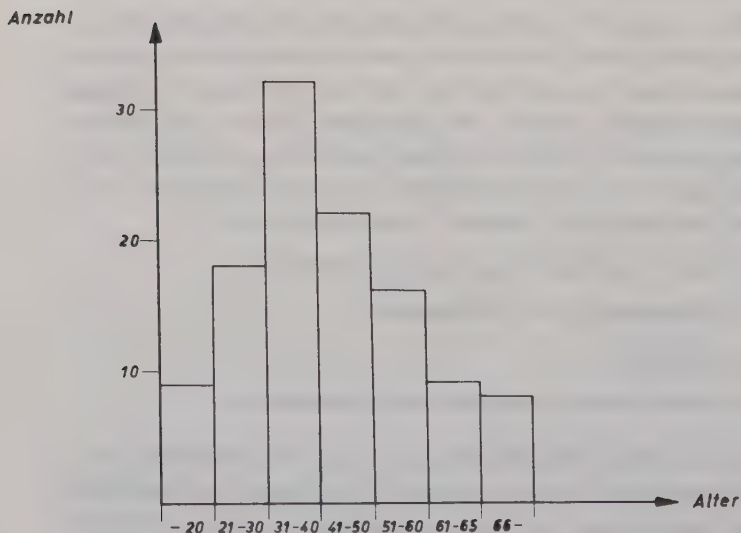
Für die Statistik wurden nur die 114 Patienten berücksichtigt, die an allen 3 Testungen in stationärer Behandlung im Zentralkrankenhaus Gauting waren.

84 Patienten, die nur bei stationärer Aufnahme getestet wurden oder zu einem geringen Prozentsatz noch an der 2. Testung teilnahmen, wurden nicht berücksichtigt.

Von den getesteten 114 Patienten waren 94 Männer und 20 Frauen.

Die Frauen sind im Zentralkrankenhaus Gauting unterrepräsentiert, was keine statistischen Rückschlüsse ziehen läßt, sondern mit der Bettensituation in Zusammenhang steht. Die Altersverteilung ist aus nachfolgender Darstellung zu entnehmen. In der Hauptsache handelt es sich um Personen der mittleren Lebensalter zwischen 30 und 55 Jahren. Nur 8 Patienten waren im Alter von über 65 Jahren, was für einen Nachweis der statistisch gesicherten Minderung der Empfindlichkeit nach J e n s e n⁺ nicht ausreicht.

Altersverteilung (114 Patienten):



2.) Material und Methode

Für die Testung nach M e n d e l - M a n t o u x wurden 1 ml Spritzen mit 100stel Millimetereinteilung und kurze 20er Kanülen (S p i e ß 57⁺) verwendet. Eine exakte Prüfung der Spritzen, wie G u l d⁺ sie fordert, konnte nicht durchgeführt werden, soll den experimentellen Fehler auch nur geringfügig erhöhen (R h o a d e s⁺). Der Forderung, nach der die Ausführung und Ablesung der Tuberkulinteste nur von wenigen und gut aufeinander abgestimmten Untersuchern überlassen werden sollte (L o u d o n⁺), wurde entsprochen.

Alle Testungen und Ablesungen wurden von nur einer Person vorgenommen.

Als Tuberkulin wurde das "GT Höchst" in einer Dosierung von 10 TE $\hat{=}$ 1:1000 verwendet. Bei negativen Reaktionen (≤ 6 mm) wurde mit 100 TE $\hat{=}$ 1:100 nachgetestet. Das "GT Höchst" (Trockensubstanz) wurde jeweils am Tage der Testungen in dem mitgelieferten Lösungsmittel gelöst.

Die Applikation des Tuberkulins erfolgte im oberen Drittel der Streckseite des Unterarms (K a t e r b a u⁺). Die Haut wurde vorher nicht mit Alkohol desinfiziert, um unspezifische Reaktionen zu vermeiden. Die Menge von 0,1 ml wurde nach Möglichkeit streng intrakutan injiziert. Die Quaddelgrößen variierten dabei stark, je nach Hautbeschaffenheit. Bei stark unter Spannung stehenden Quaddeln lief die Tuberkulinlösung teilweise aus der undichten Spritze, teilweise aus der Quaddel selbst.

Eine exakte Dosierung war in diesen Fällen also nicht möglich, scheint jedoch keinen wesentlichen Einfluß auf die Indurationsgröße zu haben.

Nach der Testung wurden die Teststellen mit Kugelschreiber durch einen Kreis markiert. Die Patienten wurden angewiesen, an der Teststelle nicht zu waschen und zu kratzen. Von einer Schutzmaßnahme, wie Pflaster und dergleichen wurde kein Gebrauch gemacht. Name, Vorname,

Geburtsdatum und Testtag wurden notiert.

3.) Ablesung

Die Ablesung der Reaktionen erfolgte am 3. Tag etwa 72 Stunden nach der Testung und wurde wieder persönlich von mir durchgeführt. Die Indurationen wurden mit dem Finger palpiert und mit Kugelschreiber aufgezeichnet. Die Durchmesser der Indurationen wurden mit einem transparenten Plastiklineal abgemessen und in mm notiert. Die Durchmesser waren meist rund, bei mehr ovalen Durchmessern wurde ein Mittelwert gebildet. ($M = \frac{x_1+x_2}{2}$)

Rötung und Blasenbildung wurden nicht notiert. Blasenbildung trat jedoch hauptsächlich bei größeren Durchmessern (> 15 mm) auf, scheint jedoch eine individuelle Reaktionsweise zu sein.

Bei 2 Patienten blieb jegliche Reaktion auf die Testung aus. Sie wurden mit 100 TE nachgetestet und hatten nun eine Induration von 12 bzw. 17 mm ϕ . 3 Patienten waren mit ihren Indurationen im Grenzbereich des Positiven und wurden mit 6 mm notiert.

Bei 6 Patienten wurde die Testreihe nach der 2. Testung abgebrochen, nachdem bei 2 Patienten Lymphangitiden und bei 4 Patienten überschießende Reaktionen mit starker Rötung und ödematöser Schwellung aufgetreten waren.

4.) Vorversuch

Schon vor Beginn der Testungen wurde der Frage nachgegangen, ob zu einem bestimmten Zeitpunkt unter möglichst gleichen Bedingungen bei einer Testperson die Tuberkulinreaktion einen konstanten Durchmesser aufweise.

Um möglichst gleichartige Bedingungen zu erreichen, wurden 2 Testungen mit zeitlicher und örtlicher (Abstand 5 cm) Übereinstimmung vorgenommen. 10 Patienten wurden

nach den vorher beschriebenen Regeln nach M e n d e l -
M a n t o u x getestet.

Bei 5 Patienten wurden die Quaddel nebeneinander, bei
5 Patienten untereinander gesetzt, jeweils im Abstand
von etwa 5 cm.

Dabei konnten folgende Resultate erzielt werden
(Ablesung nach 72 Stunden):

Patient	1:	17 mm	16 mm	
"	2:	16 mm	16 mm	bei diesen Patienten
"	3:	15 mm	15 mm	wurden die Quaddeln
"	4:	20 mm	22 mm	nebeneinander gesetzt
"	5:	11 mm	16 mm	

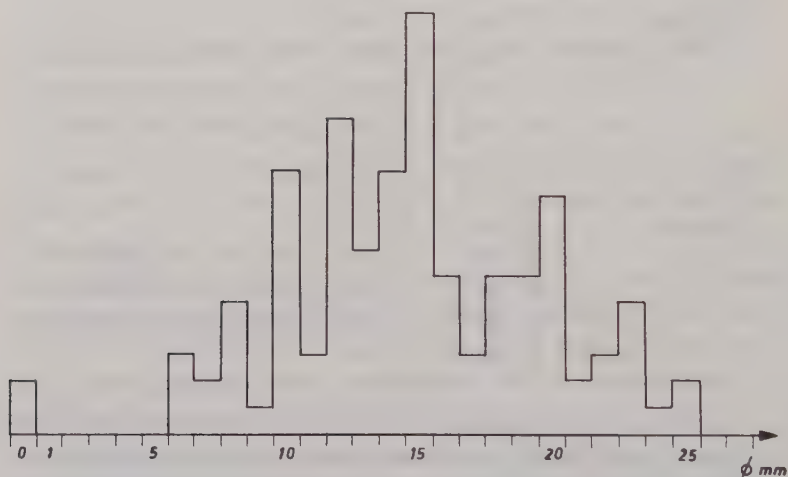
Patient	6:	20 mm	20 mm	
"	7:	25 mm	25 mm	bei diesen Patienten
"	8:	20 mm	21 mm	wurden die Quaddeln
"	9:	22 mm	23 mm	untereinander gesetzt
"	10:	21 mm	21 mm	

Bei 5 Patienten konnte eine völlige Konstanz der Reakti-
on zu einem bestimmten Zeitpunkt nachgewiesen werden,
bei 3 Patienten war der Unterschied nur 1 mm, also an-
nähernde Konstanz. Bei einem Patienten wurde ein Unter-
schied von 2 mm festgestellt. Keine Konstanz zeigte sich
nur bei einem Patienten, bei dem 5 mm Unterschied regi-
striert wurde.

Das Ergebnis des Vorversuchs läßt sich dahingehend in-
terpretieren, daß bei normalen Verhältnissen eine Kon-
stanz von ± 1 mm bei zeitlicher und örtlicher Überein-
stimmung erzielt werden kann. Unterschiede in den Reak-
tionen sind jedoch nicht ganz auszuschließen und wahr-
scheinlich auf Fehlerquellen bei der technischen Durch-
führung zurückzuführen.

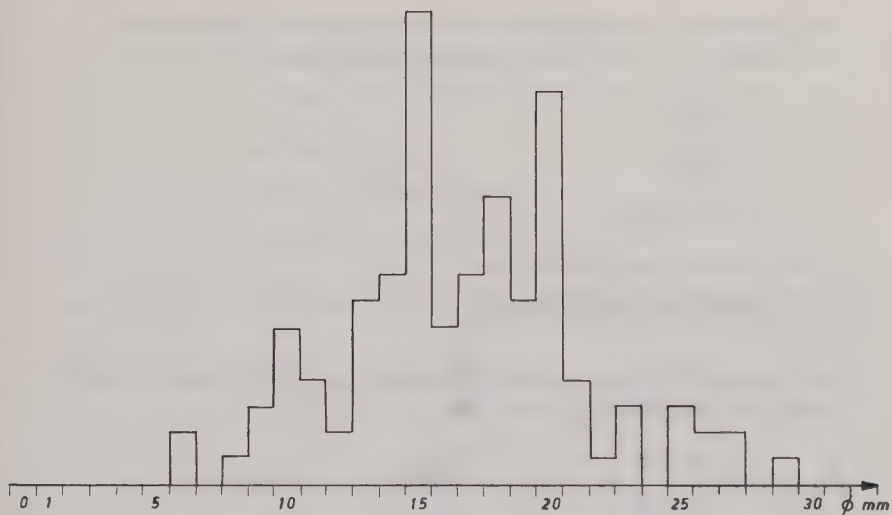
D. Testergebnisse

Von der untersuchten Patientengruppe (114 Patienten) konnte bei stationärer Aufnahme folgendes Mantoux-gramm erstellt werden:



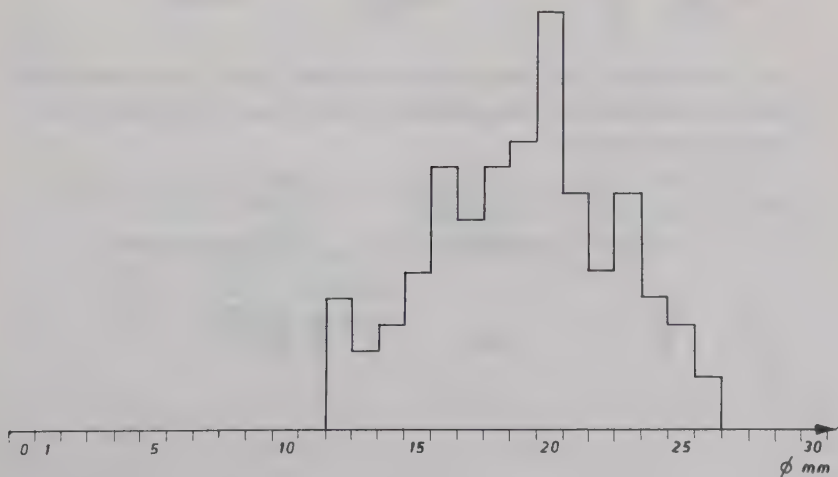
112 Patienten zeigten schon auf 10 TE eine Reaktion, bei 2 Patienten mußte bei negativer Reaktion mit 100 TE nachgetestet werden, worauf sich eine Induration von 12 bzw. 17 mm Durchmesser feststellen ließ (in der graphischen Darstellung nicht aufgeführt).

Nach 4 Wochen Aufenthalt im Zentralkrankenhaus Gauting unter tuberkulostatischer Therapie ergab sich folgendes Bild:



Jetzt zeigten alle Patienten schon auf 10 TE eine positive Reaktion. Bei 6 Patienten mußte die Testreihe nach der zweiten Testung abgebrochen werden, da bei 2 Patienten Lymphangitiden und bei 4 Patienten überschießende Reaktionen auftraten.

Nach 8 Wochen ergab sich das folgende Mantouxgramm:



Zu jeder der drei Testreihen läßt sich ein Mittelwert $\bar{X}$ der gemessenen Indurationsdurchmesser ermitteln:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$$

$\bar{X}$ = Mittelwert

n = Anzahl der Patienten

X_i = Meßwert am Patienten i

Der Mittelwert der ersten Testreihe bei stationärer Aufnahme der Patienten liegt bei

$$\bar{X}_1 = \frac{1}{112} \sum_{i=1}^{112} X_i \quad \bar{X}_1 = \frac{1675}{112} = 14,9$$

Nach 4 Wochen Therapie errechnet sich ein Mittelwert der zweiten Testreihe von

$$\bar{X}_2 = \frac{1}{114} \sum_{i=1}^{114} X_i \quad \bar{X}_2 = \frac{1896}{114} = 16,6$$

Nach 8 Wochen Therapie beträgt der Mittelwert der dritten Testreihe

$$\bar{X}_3 = \frac{1}{108} \sum_{i=1}^{108} X_i \quad \bar{X}_3 = \frac{2050}{108} = 19,0$$

Die Abweichung der Meßergebnisse des jeweiligen Patienten vom Mittelwert der zugehörigen Testreihe wird durch die Varianz bestimmt:

$$\tau = \frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n - 1} = \frac{\sum X_i^2 - n \cdot \bar{X}^2}{n - 1}$$

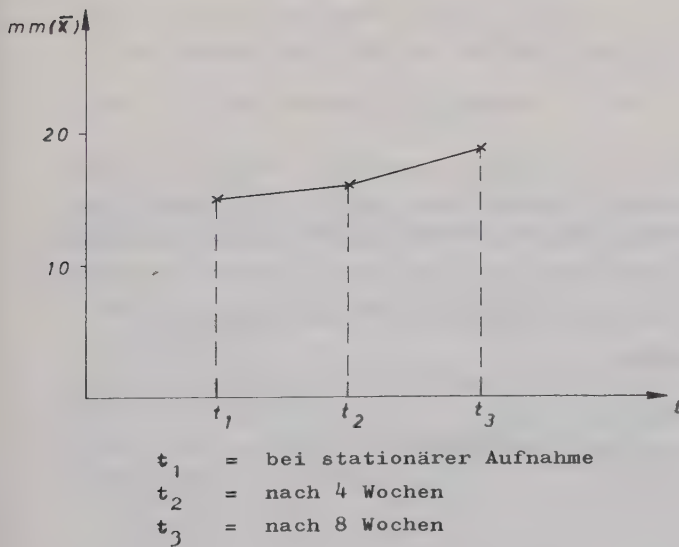
$$\sigma^2 = \tau \quad ; \quad \sigma = \pm \sqrt{\tau}$$

σ	=	Standardabweichung
τ	=	Varianz
$\bar{X}$	=	Mittelwert
X_i	=	Meßwert am Patienten i
n	=	Anzahl der Patienten

Die für die jeweilige Testreihe zugehörige Varianz beträgt:

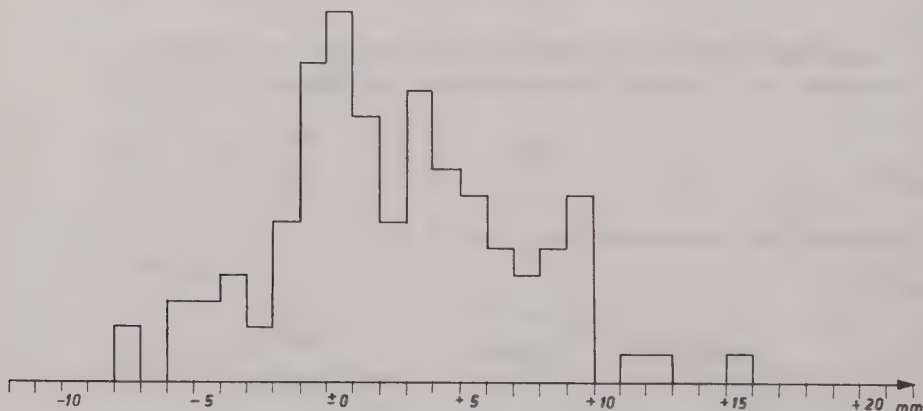
τ_1	=	22,48	σ_1	=	$\pm$ 4,75
τ_2	=	21,58	σ_2	=	$\pm$ 4,65
τ_3	=	11,42	σ_3	=	$\pm$ 3,37

Graphische Darstellung der Mittelwerte bei den 3 in Abständen von 4 Wochen vorgenommenen Testungen:



Die Änderung der einzelnen Meßwerte für einen bestimmten Patienten unter der Therapie nach 4 bzw. 8 Wochen kann durch die nachfolgende graphische Darstellung veranschaulicht werden. Es wurde dabei so vorgegangen, daß nach 4 bzw. 8 Wochen der Unterschied der Meßwerte bei einem Patienten im Sinne einer Zunahme bzw. Abnahme im Vergleich zur ersten Reaktionsmessung bei stationärer Aufnahme verzeichnet wurde. Hatte sich keine Änderung der Reaktion ergeben, so wurde diese Konstanz mit 0 bewertet. Zunahme wurde im positiven, Abnahme im negativen Sinne bewertet.

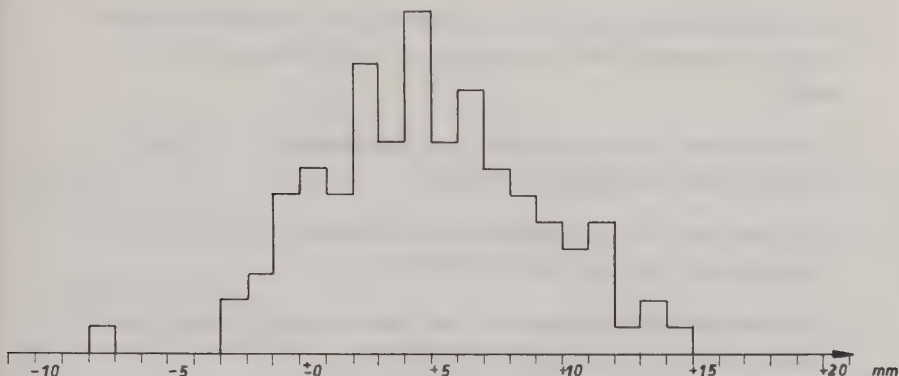
Nach 4 Wochen ergibt sich folgendes Bild:



Man kann auch hier einen Mittelwert $\bar{X}$ der Änderung der Reaktion berechnen:

$$\bar{X} = \frac{1}{112} \sum_{i=1}^{112} X_i = \frac{221 - 95}{112} = + 2,5$$

Nach 8 Wochen Therapie ergibt sich diese Graphik:



Der Mittelwert der Änderung der Reaktion beträgt zu diesem Zeitpunkt:

$$\bar{X} = \frac{1}{106} \sum_{i=1}^{106} X_i = \frac{493-26}{106} = + 4,4$$

Nach 4 Wochen Therapie ergibt sich somit eine durchschnittliche Zunahme der Reaktion der Haut um 2,5 mm.

Nach 8 Wochen beträgt die Zunahme 4,4 mm.

Es ist plausibel, daß eine anfangs schwache Reaktion sich vorwiegend in Richtung einer Zunahme verändern wird, eine anfangs starke Reaktion eher im Sinne einer Abnahme und eine mittelstarke Reaktion sowohl abnehmen, wie auch zunehmen wird. Bei allen Reaktionen ist aber auch eine Konstanz möglich.

Aus den gewonnenen Ergebnissen ist ersichtlich, daß sich die Indurationsgrößen bei allen Testungen fast ausschließlich in einem Bereich von 6 mm bis 26 mm bewegten, also eine Spanne von etwa 20 mm.

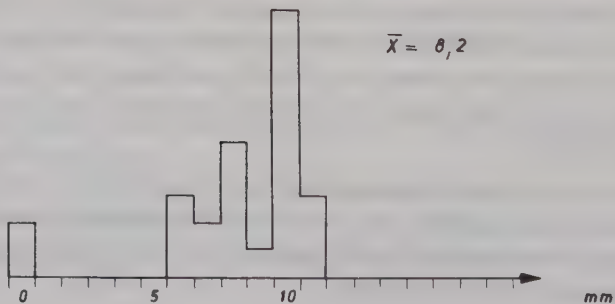
Das Patientengut wurde nun aufgrund der Tuberkulinreaktionen zu Beginn der Testungen in drei Gruppen unterteilt:

- a), Patienten, die zu Beginn der Testungen 6 - 11 mm $\emptyset$ aufwiesen (schwache Reaktion).
- b) Patienten, die zu Beginn der Testungen 12 - 17 mm $\emptyset$ aufwiesen (mittelstarke Reaktion).
- c) Patienten, die zu Beginn der Testungen 18 mm $\emptyset$ und mehr aufwiesen (starke Reaktion).

Aus diesen Patientengruppen wurden nun jeweils Verteilungskurven und Mittelwertsberechnungen erstellt:

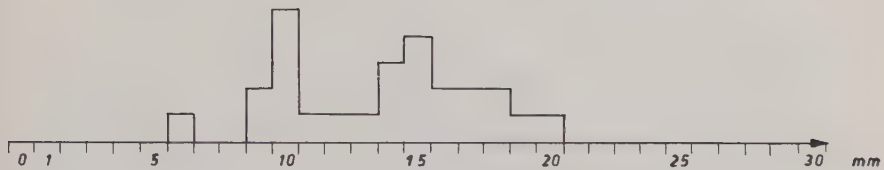
- a), Patienten mit anfangs schwacher Reaktion:

Bei Testbeginn



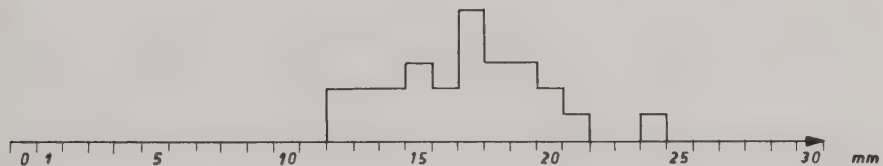
Nach 4 Wochen

$$\bar{x} = 13,6$$



Nach 8 Wochen

$$\bar{x} = 17,1$$



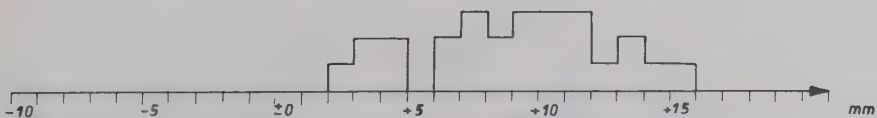
Änderung nach 4 Wochen

$$\bar{x} = +5,3$$



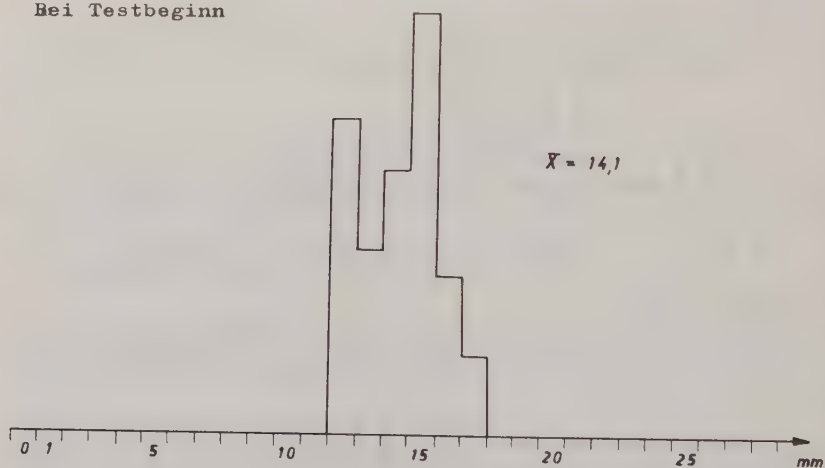
Änderung nach 8 Wochen

$$\bar{x} = +9,0$$

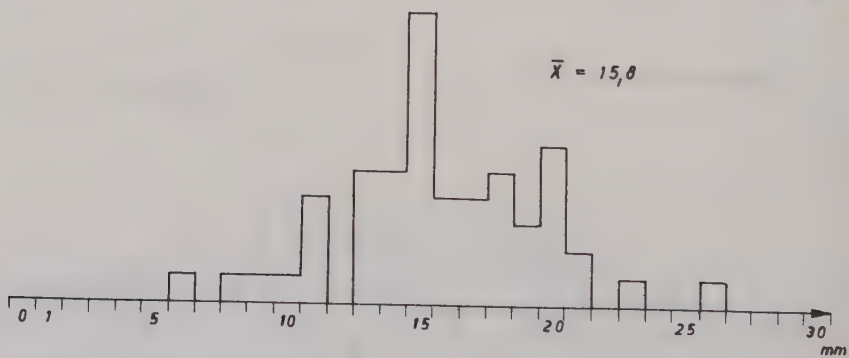


b) Patienten, mit anfangs mittelstarken Reaktionen

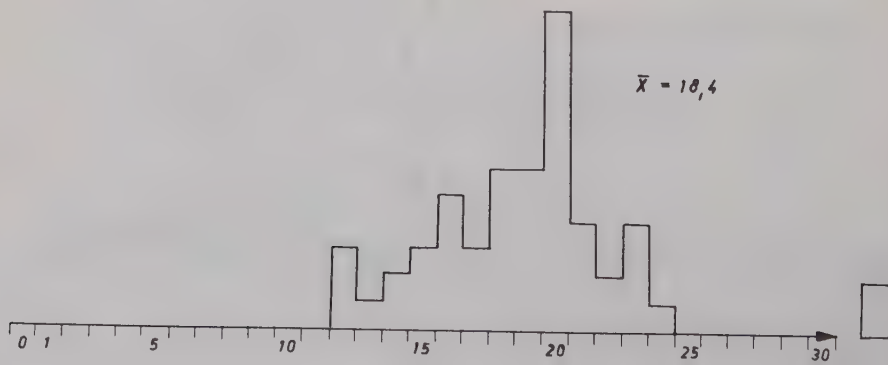
Bei Testbeginn



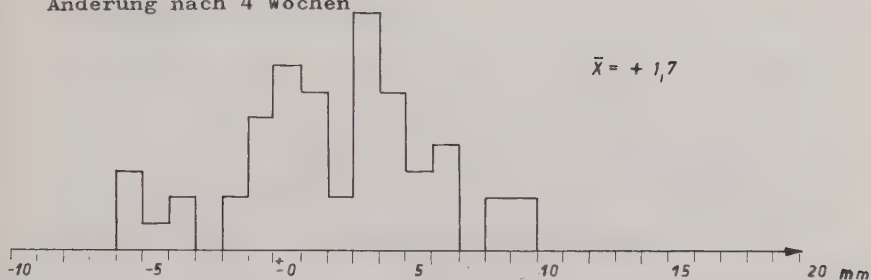
Nach 4 Wochen



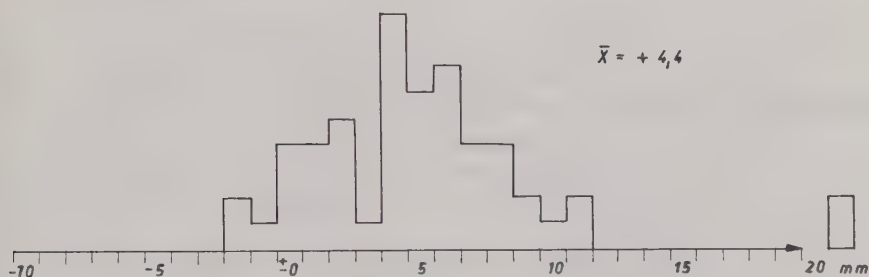
Nach 8 Wochen



Änderung nach 4 Wochen

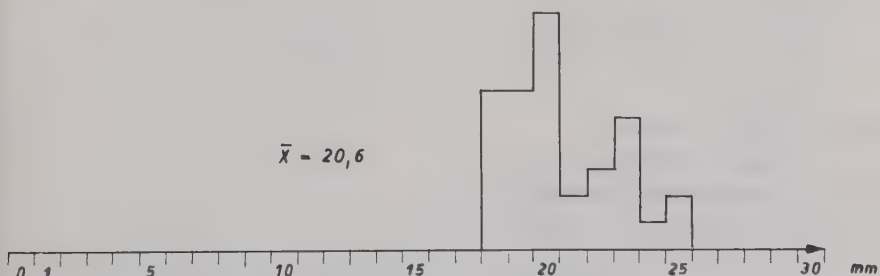


Änderung nach 8 Wochen

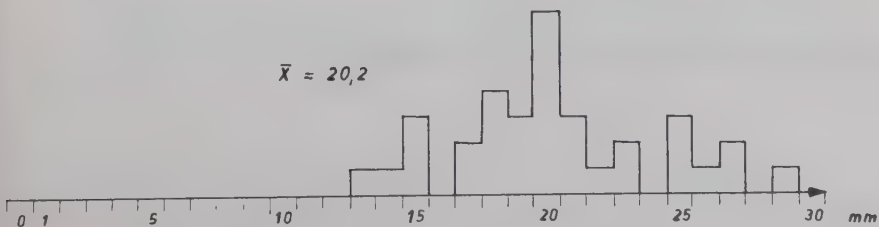


c) Patienten, mit anfangs starker Reaktion

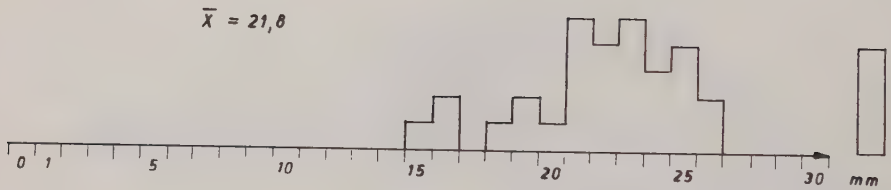
Bei Testbeginn



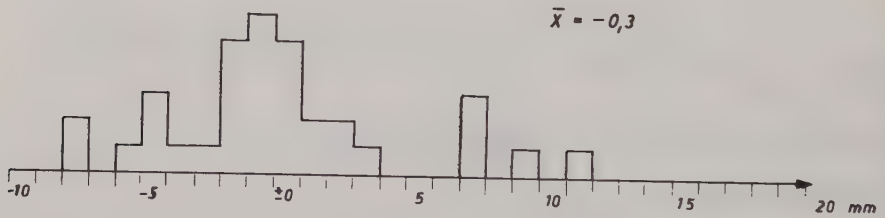
Nach 4 Wochen



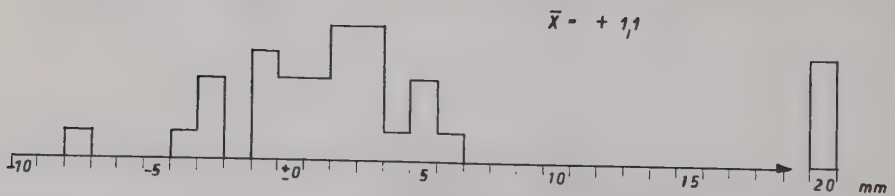
Nach 6 Wochen



Änderung nach 4 Wochen



Änderung nach 8 Wochen



E. Diskussion der Ergebnisse

Bei stationärer Aufnahme hatten von den 114 Patienten bei Testung mit einer Dosis von 10 TE bereits 112 Patienten eine positive Tuberkulinreaktion (> 5 mm). Nur 2 Patienten zeigten keine Reaktion, worauf sie mit 100 TE nachgetestet werden mußten und dann einen Indurationsdurchmesser von 12 bzw. 17 mm aufwiesen.

Die Reaktionsgrößen reichten von 6 mm bis 26 mm, also eine Spanne von etwa 20 mm.

In der graphischen Darstellung sieht man ein Ansteigen der Zahl der Reaktionsgrößen bis zu einem Wert von 15 mm, ein kleiner Gipfel ist bei 20 mm erkennbar, danach fällt die Kurve wieder ab. Es muß dabei auch die Vorliebe für bestimmte Zahlen berücksichtigt werden (G r i e p und B l e i k e r ⁺, S p i e ß 63⁺).

Der Mittelwert bei stationärer Aufnahme beträgt

$$\bar{X} = 14,9 \text{ mm.}$$

Im Hinblick auf die Auswertung der Reaktionsergebnisse wurde das Patientengut auf folgende Merkmale hin untersucht und man konnte dabei folgende zahlenmäßige Häufigkeit feststellen:

Lungentuberkulosen	98	geringe Ausdehnung	31
		mäßige Ausdehnung	61
		große Ausdehnung	6
Bakterienausscheidung	79	gering	50
		stark	29
keine Bakterienausscheidung	19		

Pleuritiden	11
Lungentbk. + Pleuritiden	4
Extrapulmonale Tbk	9
Kortison	11
Vorbehandlung	13
1. Heilverfahren	93
Mehrfach-HV	21

- 1) Patienten, die bei stationärer Aufnahme eine schwache Tuberkulinreaktion (6 - 11 mm Ø) zeigten, hatten folgende Verteilung:

Lungentbk.	geringe Ausdehnung	0
	mäßige Ausdehnung	15
	starke Ausdehnung	5
Bakterien-ausscheidung	gering	7
	stark	9
	keine	4
Pleuritiden		6
Lungentbk. + Pleuritis		2
Extrapulmonale Tbk.		2
Kortison		6
Vorbehandlung		0
1. HV		19
Mehrfach-HV		7

Bei dieser Patientengruppe fällt auf, daß zahlenmäßig sehr stark vertreten sind:

- Pleuritiden, die zugleich auch alle Kortison erhalten haben
- Lungentuberkulosen großer Ausdehnung und starker Bakterienausscheidung.

c) Lungentuberkulosen mäßiger Ausdehnung nach Mehrfachheilverfahren mit geringer oder ohne Bakterienausscheidung.

zu a)

Die schwachen Tuberkulinreaktionen bei Pleuritiden sind schon von S c h u s t e r⁺ erwähnt worden. Da die Patienten mit Pleuritis exsudativa gleichzeitig mit der tuberkulostatischen Therapie auch Kortison bekamen, auch noch vor Beginn der Testung oder zwischen Testung und Ablesen, ist nicht sicher zu entscheiden, welcher Mechanismus der bedeutendere ist,

die Pleuritis exsudativa oder

die Herabsetzung der Tuberkulinreaktionsfähigkeit der Haut durch das Kortison (D o b r e v 68⁺).

zu b)

Negative Anergie ist auch bei schwerer und massiver Infektion mit Tuberkelbakterien wie bei den miliaren Formen beschrieben worden (S z y m a n s k a - J a g i e l l o⁺, H. B l a h a⁺).

In unserem Fall sind es relativ frische, moribunde, ausgedehnte und überwiegend käsig-pneumonische Formen der Tuberkulose. Auf die relative Anergie dieser Formen wurde bereits hingewiesen (B a d g e r 63⁺, E n g e l⁺).

zu c)

Bei den Mehrfachheilverfahren einer Lungentuberkulose mäßiger Ausdehnung und geringer Bakterienausscheidung scheint es sich um Endzustände einer Tuberkulose zu handeln, die mit einer relativen Anergie einhergehen. Die Patienten machten einen sehr moribunden Eindruck und hatten oft zudem noch Begleiterkrankungen. Zwei dieser Patienten kamen ad exitum.

Bei den Patienten mit schwachen Tuberkulinreaktionen waren nicht vertreten:

d) Vorbehandelte Tuberkulosen

e), Tuberkulosen geringer Ausdehnung

zu d)

Wie schon in der Literatur beschrieben, so zeigten auch unsere Ergebnisse, daß unter der Chemotherapie die Tuberkulinreaktionen zunehmen. Schwache Tuberkulinreaktionen sind deshalb unter vorbehandelten Patienten nur noch selten zu finden.

zu e)

Tuberkulosen geringer Ausdehnung setzen eine relativ gute Abwehrlage voraus und gehen daher eher mit einer mittleren bis starken Tuberkulinreaktionsfähigkeit einher.

2), Der größte Teil des Patientenkollektivs zeigt mittelstarke Reaktionen (12 - 17 mm). Diese Patienten haben folgende Merkmale:

Lungentbk.	geringe Ausdehnung	21
	mäßige Ausdehnung	27
	große Ausdehnung	0
Bakterienausscheidung	gering	13
	stark	14
	keine	11
Pleuritiden		2
Extrapulmonale Tbk		4
Kortison		2
Vorbehandlung		4
1. HV		46
Mehrfach HV		8

Mittelstarke Reaktionen sind typisch für Lungentuberkulosen geringer Ausdehnung und keiner bzw. geringer Bakterienausscheidung sowie für Lungentuberkulosen mäßiger Ausdehnung und mäßiger bis starker Bakterienausscheidung.

Unter den mittelstarken Reaktionen finden sich keine Lungentuberkulosen großer Ausdehnung sowie wenig Pleuritiden.

- 3) Patienten mit starken Tuberkulinreaktionen (18 mm und mehr) waren in folgender Weise charakterisiert:

Lungentuberkulosen	geringer Ausdehnung	10
	mäßiger Ausdehnung	19
	großer Ausdehnung	1
Bakterienausscheidung	gering	20
	mäßig	6
	keine	4
Pleuritiden		3
Lungentbk. + Pleuritis		2
Kortison		3
Extrapulmonale Tbk		3
Vorbehandlung		9
1. HV		28
Mehrfach-HV		6

Hierbei fällt die zahlenmäßig stark vertretene Gruppe der Lungentuberkulosen von geringer bis mäßiger Ausdehnung bei geringer Bakterienausscheidung auf.

Zahlenmäßig stark sind auch die vorbehandelten Tuberkulosen vertreten, wenig die Lungentuberkulosen großer Ausdehnung und die reinen Pleuritiden, was mit dem vorher Gesagten in Einklang zu bringen ist.

Nach 4 Wochen tuberkulostatischer Therapie zeigten alle 114 Patienten eine auf 10 TE positive Tuberkulinreaktion. Bei 6 Patienten mußte die Testreihe abgebrochen werden, da bei 2 Patienten Lymphangiitiden und bei 4 Patienten überschießende Reaktionen mit starker Rötung und ödematöser Schwellung auftraten. Diese überschießenden Reaktionen hatten meist einen Indurationsdurchmesser von über 25 mm.

Ansonsten lagen die Durchmesser wieder zwischen 6 und 25 mm, also eine Spanne von 20 mm.

Der Gipfel der zahlenmäßig am meisten vertretenen Durchmesser lag jetzt bei 15 bzw. 20 mm. Der Mittelwert der Reaktionen war nach 4 Wochen Therapie 16 mm (Zunahme des Mittelwertes um 1,7 mm).

Die Zunahme jedes einzelnen gemessenen Wertes beträgt im Mittel + 2,5 mm. Die Kurve zeigt einen Gipfel bei Konstanz bzw. + 3 mm Zunahme.

Im Gesamtkollektiv kann man somit eine geringe Zunahme der Indurationsgrößen nach 4 Wochen Therapie im Zentralkrankenhaus Gauting feststellen. Häufig ist eine Konstanz der Werte zu verzeichnen, auch eine Abnahme ist möglich.

Das Ergebnis nach 4 Wochen ist also noch nicht ganz eindeutig.

Aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Reaktionsstärken zu Beginn der stationären Behandlung ergeben sich folgende Resultate:

- 1) Die anfangs schwachen Reaktionen zeigten nach 4 Wochen einen Gipfel bei 10 bzw. 15 mm ϕ . Über 20 mm ϕ konnte nicht festgestellt werden.

Der Mittelwert beträgt nach 4 Wochen 13,6 mm, ist also weiterhin niedriger als im Gesamtkollektiv (- 3,0 mm). Die Einzelwerte verzeichneten dagegen fast nur Zunahme mit einem Gipfel bei + 9 mm. Der Mittelwert der Zunahme beträgt + 5,3 mm, also beträchtlich mehr als im Gesamten (+ 2,8 mm).

- 2), Die mittelstarken Reaktionen verhalten sich etwa wie die Gesamtpatientengruppe. Nach 4 Wochen liegt der Gipfel bei Werten von 15 bzw. 20 mm ϕ . Der Mittelwert beträgt 15,8 mm.

Die Einzelwerte der Patienten veränderten sich im Sinne einer Zunahme, Gleichbleiben und Abnahme. Der Gipfel liegt bei Gleichbleiben bis wenig Zunahme, im Mittel + 1,7 mm.

- 3), Die starken Reaktionen verhalten sich nach 4 Wochen etwas abweichend vom übrigen Patientenkollektiv. Nach 4 Wochen liegt der Gipfel bei 20 mm ϕ , einige Werte sind wieder unter 18 mm (mittelstarke Reaktionen), keine Reaktion findet sich jedoch unter 12 mm.

Der Mittelwert ist 20,2 mm und liegt damit weiterhin über dem Gesamtkollektiv (+ 3,6 mm).

Der Einzelwert am Patienten zeigt jedoch eher eine Tendenz zur Abnahme mit einem Gipfel bei Gleichbleiben der Reaktion bis leichte Abnahme, im Mittel - 0,3 mm.

Nach 8 Wochen Therapie zeigten alle Patienten wieder eine positive Tuberkulinreaktion auf 10 TE. Bei 6 Patienten wurden keine weiteren Testungen vorgenommen, da sie zu überschießenden Reaktionen neigten. Somit blieben noch 108 Patienten.

Die Indurationsdurchmesser lagen diesmal in einem Bereich von 12 bis 26 mm, also eine Spanne von nur 14 mm. Bemerkenswert ist, daß keine Reaktion unter 12 mm lag. Schwache Reaktionen waren somit nach 8 Wochen nicht mehr aufgetreten.

Der Gipfel der zahlenmäßig häufigsten Reaktionsgrößen lag diesmal bei 20 mm. Die bislang zweigipflige Kurve hat nach 8 Wochen nur noch einen Gipfel.

Der Mittelwert der Reaktion ist nun 19,0 mm (Zunahme des Mittelwertes um 4,1 mm).

Die Zunahme jedes einzelnen gemessenen Wertes beträgt im Mittel 4,4 mm. Auch die graphische Darstellung läßt eine zahlenmäßig am häufigsten vertretene Reaktionszunahme bei 4 mm erkennen.

Im Gesamten läßt sich also nach 8 Wochen eine sich schon nach 4 Wochen andeutende Zunahme der Reaktion verifizieren.

Unterteilt man wieder in die jeweiligen Reaktionsstärken bei stationärer Aufnahme, kann man folgende Beobachtungen machen:

- 1) Die anfangs schwachen Reaktionen zeigen nach 8 Wochen einen Gipfel bei 17 mm ϕ . Fast keine Reaktion lag wieder über 20 mm. Schwache Reaktionen sind jetzt völlig verschwunden (≤ 12 mm).

Der Mittelwert beträgt nach 8 Wochen 17,1 mm und bleibt damit weiterhin unter dem Gesamtkollektiv (- 1,9 mm).

Die Einzelwerte der Patienten zeigten eine sehr starke Zunahme der Reaktionen mit einem Gipfel bei 9 - 11 mm. Abnahme oder Gleichbleiben wurde gar nicht verzeichnet.

Der Mittelwert der Zunahme des Einzelwertes beträgt + 9,0 mm, also beträchtlich mehr als im Gesamtkollektiv.

- 2) Die mittelstarken Reaktionen verhielten sich wieder annähernd wie die Gesamtpatientengruppe. Nach 8 Wochen liegt der Gipfel bei 20 mm ϕ . Der Mittelwert ist 18,4 mm. Die Zunahme des Einzelwertes beträgt im Mittel + 4,4 mm, die Kurve zeigt einen Gipfel bei + 4 mm.

- 3) Die starken Reaktionen haben nach 8 Wochen einen Gipfel bei 21 - 23 mm ϕ , nur 3 Werte liegen unter 18 mm (mittelstarke Reaktionen).

Der Mittelwert ist 21,8 mm und liegt auch weiterhin über dem Gesamtkollektiv (+ 2,8 mm).

Der Einzelwert am Patienten zeigt nach 8 Wochen eher eine Tendenz zu leichten Zunahme, doch auch Gleichbleiben und Abnahme der Reaktion kommen vor. Im Mittel beträgt die Zunahme + 1,1 mm.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Die Tuberkulinreaktion verändert sich im Laufe einer Behandlung der Tuberkulose im Sinne einer Zunahme der Reaktion, wie sie auch in der Literatur beschrieben ist. Nach 4 Wochen ist die Zunahme noch nicht ganz eindeutig, nach 8 Wochen zeigt sich jedoch ein klares Bild.

Bei anfangs schwachen Reaktionen ist die Zunahme besonders stark, die Indurationsdurchmesser bleiben jedoch im Verhältnis niedrig.

Die mittelstarken Reaktionen verhalten sich annähernd wie die Gesamtpatientengruppe. Neben der Zunahme der Reaktion kommen auch Gleichbleiben und Abnahme vor.

Die starken Reaktionen zeigen nach 4 Wochen eher eine Tendenz zur Abnahme, nach 8 Wochen eine leichte Zunahme der Reaktion, erweisen sich jedoch als verhältnismäßig konstant.

Für die Zunahme der Indurationsdurchmesser im Laufe der Behandlung einer Tuberkulose werden verschiedene Mechanismen diskutiert:

- 1) Zunahme der Reaktion als Ausdruck einer gesteigerten Abwehrfähigkeit und damit besseren Allergielage.
- 2) Zunahme der Reaktion durch den verstärkten Zerfall von Tuberkelbakterien unter der Chemotherapie mit vermehrtem Antigenanfall und damit auch gesteigerter Antikörperproduktion.

- 3) Zunahme der Reaktion als Boostereffekt bei wiederholten Tuberkulintestungen in kürzeren Abständen.
- 4) Zunahme der Reaktion als Ausdruck einer verstärkten Exposition auf den Tuberkulosestationen während der Behandlung einer Tuberkulose durch fortlaufende Antigenaufnahme (Tuberkelbakterien).

F. Zusammenfassung

1. Aus der Literatur wurde eine Übersicht über die Tuberkulintestung - Standardisierung, Material und Technik, Möglichkeiten der exogenen und endogenen Beeinflussung mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Tuberkulose - erstellt.
2. An 114 Patienten wurden 3 Tuberkulintestungen im Abstand von 4 Wochen nach der Methode von Mendel-Mantoux vorgenommen, beginnend bei stationärer Aufnahme der Patienten.
3. Die Tuberkulinreaktionen wurden von mir persönlich gemessen und in Form von graphischen Darstellungen dokumentiert, außerdem Mittelwertsberechnungen erstellt.
4. Die Testergebnisse wurden aufgeschlüsselt nach anfänglich schwachen, mittelstarken und starken Reaktionen, weiterhin nach Form und Aktivität der Tuberkulose.
5. Dabei zeigte sich eine nicht zu erklärende Zunahme der Reaktionen unter der Behandlung der Tuberkulose, besonders der anfänglich schwachen Reaktionen. Dieses Ergebnis zeigte sich schon nach 4 Wochen Behandlung, war jedoch erst nach 8 Wochen eindeutig. Aktivität und Form der Tuberkulose scheinen keinen unmittelbaren Effekt auf die Tuberkulinreaktion zu haben, wirken sich jedoch mittelbar auf die allgemeine Reaktionsfähigkeit des Organismus aus.

G. Literaturverzeichnis

1. A M A R O T I C O , E.:
Die Gruppe der aviären und aviumähnlichen Mykobakterien beim Menschen. Inaug. Diss. München 1969.
2. A R O L D , C.:
Immunbiologische Betrachtungen bei der Kehlkopftuberkulose. Tbk.-arzt 4 (1950) 34.
3. B A D G E R , TH.L. und Mitarb.:
Tuberculin skin-testing techniques current status. Amer. Rev. resp. Dis. 87 (1963) 607.
4. B E A R M A N , J.E. und Mitarb.:
Eine Studie über die Variabilität bei der Ablesung von Tuberkulinreaktionen. Amer. Rev. resp. Dis. 90 (1964) 913, Zit. Prax.d.Pneu. 19 (1965) 775.
5. B E L E N K Y , M.S., E.N. K I R N O Z :
The development of skin reactions to tuberkulin. Probl. Tuberk. (Moskau) 6, 12-16 (1974).
6. B L A H A , H.M.:
Über Tuberkulinprüfungen. Deutsches Medizinisches Journal 22 (1971) 43.
7. B L A H A , L.:
Tuberkulintestungen in einem Lungenkrankenhaus. Inaug. Diss. München 1969.
8. B R A N D T , R.:
Routine-Tuberkulintest in einem Tuberkulosekrankenhaus. Inaug. Diss. München 1971.

9. C A R R U T H E R , K.J.M.:
Beobachtungs- und Technikbedingte Variationen
beim Tuberkulintest. Tubercle (Lond.) 51 (1970)48.
10. C A T E L , W.:
Die klinische Bedeutung des gereinigten Tuberkulins. Behringwerke - Mitteilungen 1953, 27,
178 - 188.
11. C A T E L , W. W. S C H M I D T :
Dtsch. med. Wschr. 1950, 1140.
12. C H A R P I N , J., P. L U C I E N , u.a.:
Veränderung der Tuberkulinreaktion durch wiederholte Testungen. Rev. tuberc. (Paris) 32 (1968)
1007, zit. Prax.d.Pneu. 24 (1970) 461.
13. C O L L A S , R. u. Mitarb.:
Ändert sich die Tuberkulinreaktion durch die
Tuberkulintestung. Poumonet Coeur (Paris) 17
(1961) 415, Zit. Prax.d.Pneu. 16 (1962) 318.
14. C O U R Y , CH., M. W I R I O T :
Die Tuberkulinempfindlichkeit bei tuberkulösen
und nicht tuberkulösen über 50 Jahre alten Menschen. Poumonet Coeur (Paris) 17 (1961) 743,
Zit. Prax.d.Pneu. 16 (1962) 532.
15. D I E U , J.C. und Mitarb.:
Verhalten der Tuberkulinallergie bei Wiederholung
von Tuberkulinprüfungen. Rev. Tuberc. (Paris) 30
(1966) 1221, Zit. Prax.d.Pneu. 21 (1967) 571.
16. D O B R E V , P. und Mitarb.:
Veränderungen der Tuberkulinreaktionen unter dem
Einfluß von Hydrocortison in örtlicher Anwendung.
Prax.d.Pneu. 21 (1967) 89.

17. D O B R E V , P. und Mitarb.:
Die Tuberkulinempfindlichkeit während der Behandlung mit Cortison und Tuberkulostatika bei Kindern bis zu 5 Jahren mit Primärtuberkulose.
Prax.d.Pneu. 22 (1968) 303.
18. D O B R E V , P.:
Veränderungen der Tuberkulinempfindlichkeit der Haut unter Tuberkulostatika-Behandlung primärer Tuberkulosen bei Kindern von 0-5 Jahren.
Prax.d.Pneu. 23 (1969) 162.
19. D U B O C Z Y , B.O.:
Über Tuberkulinproben beim Tuberkulinpositiven Patienten, die an derselben Stelle wiederholt wurden.
Amer.Rev. resp. Dis. 90 (1964) 77, Zit. Prax.d. Pneu. 19 (1965) 317.
20. D U B O C Z Y , B.O.:
Unspezifischer, früher Typ der Tuberkulinreaktion.
Amer.Rev.resp.Dis. 92 (1965) 55.
21. D U B O C Z Y , B.O.:
Die praktische Bedeutung des Boostereffekts bei der Hautreaktion vom verzögerten Typ.
Amer.Rev.resp.Dis. 103 (1971) 719, Zit. Prax.d. Pneu. 25 (1971) 768.
22. E N G E L , J.:
Tuberkulindiagnostik und BCG-Test.
Handbuch der Tuberkulose (Band III).
23. F O U R E S T I E R und Mitarb.:
Kutane Tuberkulinhyperergie. Presse med. 63 (1955) 2:24, Zit.Prax.d.Pneu. 9 (1955) 754.

24. F R E E R K S E N , E.:
Die Tuberkulinreaktion und ihr Aussagewert für
die Praxis.
Beiträge zur Klinik der Tuberkulose
127 (1963) 174-181.
25. F R E E R K S E N , E.:
Immunologie und Aktivität der Tuberkulose.
Prax.d.Pneu. 17 (1963) 495.
26. F R E E R K S E N , E., E.H. O R L O W S K I :
Vergleich der Hautreaktionen nach Injektion von
RT 23 (WHO) und GT (Höchst) in zwei verschiede-
nen Lösungsmitteln.
Prax.d.Pneu. 18 (1964) 476.
27. G E R B E A U X , J., C. J O L Y :
Negativation des intradermo-reactions à la tu-
berculine par leur repetition a court terme.
Rev.Tuberc. (Paris) 32 (1968) 421.
28. G I N S B U R G , E.A., M.P. Z H N K O V A :
Der Versuchsfehler bei der Tuberkulindiagnostik.
Probl.Tuberk. Moskau, Zit. Zentral Bl. f.d.ges.
TBC. Forschung 103 (1967) S. 21.
29. G R I E P , W., M.A. B L E I K E R :
Zur Beurteilung der Tuberkulinhautreaktion.
Beitr. z. Klinik d. Tbk. 127 (1963) 398.
30. G R I E P , W., M.A. B L E I K E R :
The reliability of the Mantoux-test in elderly
people I. Ned. T. Geneesk. 108 (1964) 1748.

31. G R I E P , W., M.A. B L E I K E R :
The reliability of the Mantoux-test in elderly
people II. Ned. T. Geneesk. 109 (1965) 1811.

32. G U L D , J.:
Quantitative Betrachtungen über die intradermale
Tuberkulinprüfung bei Menschen.
Acta tbc. Scand. 28 (1953) 222.

33. G U L D , J.:
Acta tbc. Scand. 30 (1954) 16.

34. G U L D , J., CH. R U D :
Measurement of leakage of tuberculin syringes.
Brit.Med. J. 1953, 368.

35. H E I N , H.:
Verzögerte Tuberkulin-Reaktionen.
Prax.d.Pneu. 22 (1968) 97.

36. H O E F E R , W.:
Das Mantouxgramm zur Beurteilung der Tuberkulin-
reaktion.
Beitr. z. Klinik d. Tbk. 128 (1964) 242.

37. H O U K , V.N. und Mitarb.:
Doppelseitige Simultantestung mit 425 positiven
Einzelreaktionen.
Arch. environ. Hlth 16 (1968) 36, Zit. Prax.d.
Pneu. 22 (1968).

38. H O U K , V.N. und Mitarb.:
The eradication of tuberculosis infection by
isoniazid chemoprophylaxis.
Arch. environ. Hlth. 16 (1968) 46.

39. H O W A R D und Mitarb.:
The loss of tuberculin sensitivity in certain
patient with active pulmonary tuberculosis.
Chest Dis. Index 57 (1970) 530.

40. J A N S E N , E.G.:
Tuberkulinreaktion und ihr Aussagewert für die Praxis.
Beitr. Klinik d. Tbk. 127 (1963) 181.
41. J A N S E N , E.G.:
Über den Einfluß der Tuberkulostatika auf die Tuberkulinempfindlichkeit.
Med. Welt (1963) 1485, Zit. Prax.d.Pneu.
18 (1964) 773.
42. J E N S E N , E.:
Die Tuberkulinempfindlichkeit der Tuberkulose-
kranken in verschiedenen Lebensaltern.
Beitr. Klinik d.Tbk. 127 (1963) 189.
43. K A T E R B A U , H.J.:
Zur Bewertung des PPD-Tuberkulin-Tine-testes und
der Tuberkulinprobe nach Mendel-Mantoux.
Inaug. Diss. München 1969.
44. K A T Z , J. und Mitarb.:
Variation der Tuberkulinempfindlichkeit.
Amer.Rev.resp.Dis. 106 (1972) 202, Zit. Prax.d.
Pneu. 27 (1973) 129.
45. K O R B , G.:
Tuberkulinreaktion und tuberkulostatische
Therapie.
Beitr. Klinik d. Tbk. 108 (1953) 353.
46. K U N O F S K Y , S., J. K A T Z :
Die Stabilität der Tuberkulinreaktion.
Prax.d.Pneu. 14 (1960) 121.

47. L O U D O N , R.G. und Mitarb.:
Abweichungen beim Ablesen der Tuberkulinprobe.
Amer.Rev.resp.Dis. 87 (1963) 852, Zit. Prax.d.
Pneu. 18 (1964) 448.
48. M Ü L L E R , R.W.:
Tuberkuloseheilung und Tuberkulinreaktion.
Prax. d. Pneu. 23 (1969) 400.
49. N A R A I N , R. und Mitarb.:
Enhancing of tuberculin allergy by previous
tuberculin testing.
Bull.Wld.Health.Org. 34 (1966) 623.
50. N A R A I N , R.:
Zur Deutung des Ergebnisses wiederholter
Tuberkulinproben.
Tubercle (London) 49 (1968) 92 Zit. Prax.d.
Pneu. 22 (1968) 675.
51. N E U M A N N , G.:
Erfahrungen mit dem WHO-Tuberkulin-Standard-
test. Prax.d.Pneu. 21 (1967) 389.
52. R H O A D E S , E.R., R.E. B R Y A N T :
Der Einfluß der Injektionstechnik auf die Stärke
der Tuberkulinreaktion.
Amer.Rev.resp.Dis. 107 (1973) 1089, Zit.
Prax.d.Pneu. 28 (1974) 178.
53. R U I T E R , D., A. B L E I K E R :
Der Einfluß der INH-Verabreichung auf den
frischen Umschlag der Tuberkulinempfindlichkeit.
Ned.T.Geneesk. 103 (1959) 1059, Zit. Prax.d.Pneu.
14 (1960) 400.

54. S C H A I C H , W. und Mitarb.:
Beitr. z. Klinik d. Tbk. 104 (1950/51) 456.
55. S C H U S T E R , G.:
Über das Verhalten der Tuberkulinreaktion bei
der INH-Therapie und bei kombinierter medika-
mentöser Behandlung der Lungentuberkulose.
Prax.d.Pneu. 8 (1954) 405.
56. S L O N C H A K , A.T.:
Wichtigkeit des Tuberkulintests in der Beur-
teilung von Behandlungserfolgen von Patienten
mit destruktiver Lungentuberkulose.
Probl. Tub. (Moskau) Nr. 1 (1974) 26.
57. S P I E S S , H.:
Über Mengenunterschiede bei intrakutanen
Injektionen.
Prax.d.Pneu. 11 (1957) 433.
58. S P I E S S , H.:
Grundlagen und Bedeutung der Tuberkulose-
Hautproben.
Beitr. z. Klinik d. Tbk. 121 (1959/60) 126.
59. S Z Y M A N S K A - J A G I E L L O , W.:
Umstände, welche die Formen der Tuberkulinre-
aktion beeinflussen.
Zentr.Bl.f.d. Ges. TBK-Forschung 103 (1967) 228.
60. U N H O L T Z , K.:
Aussagewert der Tuberkulinreaktion für die
Klinik der Erwachsenentuberkulose.
Beitr.z.Klinik d. Tbk. 127 (1963) 185.

61. V O L E G O W , A.I.:

Über gesetzmäßige Veränderungen der Tuberkulin-
reaktion. Sovetsk. Med. 29 (1966) 2, 66,
Zit. Prax.d.Pneu. 20 (1966) 645.

62. W E R N E R , E.:

Tuberkulin-Allergietestungen mit 2 TE.
Beitr. z. Klinik d. Tbk. 139 (1969) 249.

63. WORLD HEALTH ORGANISATION:

The WHO Standard Tuberculintest.
International tuberculosis yearbook
32 (1962) 1,88.

Für die freundliche Überlassung des Themas
danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Blaha.

Für die Mitberichterstattung danke ich
Herrn Prof. Dr. med. N. Zöller.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. del Marmol
für seine zahlreichen Anregungen,

Herrn Jan Bernd Lohmöller für seine Mithil-
fe bei der statistischen Auswertung,

sowie Frau Margarete Göpfert für das
Schreiben der Arbeit.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Lebenslauf

Am 26.11.1948 wurde ich in Würzburg als erstes Kind des Oberstraßenmeisters der Stadt Würzburg Franz Göpfert und dessen Ehefrau Margarete, geborene Popp, geboren.

In Würzburg besuchte ich vier Jahre lang die Volksschule, anschließend das neusprachliche Gymnasium, wo ich am 23.7.1968 die Reifeprüfung bestand.

1968 begann ich in Würzburg das Medizinstudium. 1969 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, 1971 die Ärztliche Vorprüfung.

Im Herbst 1974 legte ich in Würzburg das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich im Februar 1975 am Zentralkrankenhaus Gauting, wo ich meine Zeit für Innere Medizin und Chirurgie ableistete. Anschließend verbrachte ich 4 Monate am Städtischen Krankenhaus Thalkirchnerstraße München auf der dermatologischen Abteilung.

Am 20.5.1976 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80